

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 07 822 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 195 07 822.5
⑳ Anmeldetag: 21. 2. 95
㉑ Offenlegungstag: 22. 8. 96

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 C 237/02
C 07 C 229/16
A 61 K 49/00
A 61 K 49/04
A 61 K 51/04
A 61 K 31/28
// A61K 121:00,
123:00,103:34

DE 195 07 822 A 1

⑦① Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② Erfinder:
Platzek, Johannes, Dr., 12621 Berlin, DE; Niedballa,
Ulrich, Dr., 14195 Berlin, DE; Mareski, Peter, Dr.,
13409 Berlin, DE; Radüchel, Bernd, Dr., 13465 Berlin,
DE; Weinmann, Hanns-Joachim, Dr., 14129 Berlin,
DE; Mühler, Andreas, Dr., 15366 Neuenhagen, DE;
Misselwitz, Bernd, Dr., 13439 Berlin, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 34 01 052 A1
FR 26 63 544
US 52 74 082
US 51 98 208
US 50 70 377
EP 04 50 742 A1

EP 04 13 405 A2
EP 01 30 934 A1
EP 0 07 154 A1
WO 91 14 178 A1
WO 91 03 261 A1
WO 90 01 024 A1

WILLIAMS, Matthew A., RAPOPORT, Henry:
Synthesis of Enantiomerically Pure
Diethylenetriaminepentaacetic Acid Analogues.
L-Phenylalanine as the Educt for Substitution at the
Central Acetic Acid. In: J.Org.Chem. 1993, 58,
S.1151-1158;
MAISANO, Federico, et.al.: Coupling of DTPA to
Proteins: A Critical Analysis of the Cyclic
Dianhydride Method in the Case of Insulin
Modification. In: Cioconjugate Chem. 1992, 3,
S.212-217;

⑤④ Substituierte DTPA-Monoamide der zentralen Carbonsäure und deren Metallkomplexe, diese Komplexe
enthaltende pharmazeutische Mittel, deren Verwendung in der Diagnostik und Therapie sowie Verfahren zur
Herstellung der Komplexe und Mittel

⑤⑦ Die Erfindung betrifft Diethylentriaminpentaessigsäure-
monoamidderivate, deren Komplexe und Komplexsalze, ent-
haltend ein Element der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 39,
42-44, 49 oder 57-83, diese Verbindungen enthaltende phar-
mazeutische Mittel, ihre Verwendung als Kontrastmittel und
Verfahren zu deren Herstellung.

DE 195 07 822 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Diethylentriaminpentaessigsäuremonoamidderivate, deren Komplexe und Komplexsalze, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung als NMR-Kontrastmittel und Verfahren zu deren Herstellung.

Metallkomplexe sind schon zu Beginn der fünfziger Jahre als Kontrastmittel für die Radiologie in Betracht gezogen worden. Die damals eingesetzten Verbindungen erwiesen sich aber als schwer verträglich, so daß eine Verwendung beim Menschen nicht in Frage kam. Es war daher sehr überraschend, daß sich bestimmte Komplexsalze als ausreichend verträglich erwiesen haben, so daß eine routinemäßige Anwendung am Menschen in Erwägung gezogen werden konnte.

In der EP 71564 B1 wird u. a. das Megluminsalz des Gadolinium(III)-Komplexes der Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) als Kontrastmittel für die NMR-Tomographie beschrieben. Ein Präparat, das diesen Komplex enthält wurde unter dem Namen Magnevist® weltweit als erstes NMR-Kontrastmittel zugelassen. Dieses Kontrastmittel verteilt sich nach intravenöser Applikation extrazellulär und wird durch glomeruläre Sekretion renal ausgeschieden. Eine Passage intakter Zellmembranen wird praktisch nicht beobachtet. Magnevist® ist besonders gut für die Darstellung pathologischer Bereiche (z. B. Entzündungen, Tumore) geeignet.

Für die Darstellung nichtentzündlicher und nichttumoröser Gewebepartien besteht allerdings noch Bedarf an neuen Kontrastmitteln, die eine höhere Organspezifität aufweisen oder extrarenal ausgeschieden werden.

Für die Verwendung als NMR-Kontrastmittel wurde in den Schriften EP 0263051 A1, EP 0450742 A1 und EP 0413405 A1 eine Reihe von DTPA-Derivaten mit terminalen Amid-Verknüpfungen vorgeschlagen. Diese Verbindungen haben jedoch die mit ihrer Herstellung verbundenen Erwartungen hinsichtlich der Verträglichkeit und Pharmakokinetik nicht vollständig erfüllt.

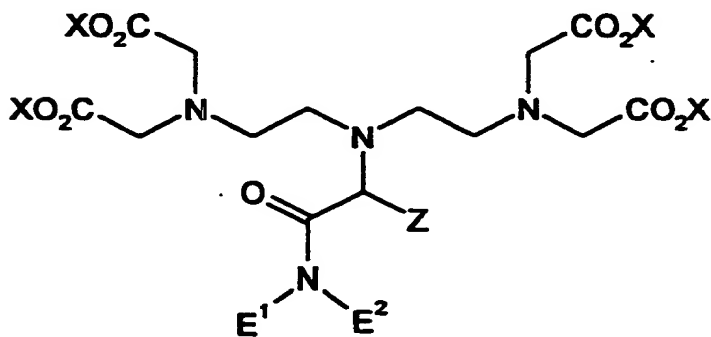
Alle bisher bekannten Komplexe und deren Salze bereiten außerdem bei Ihrer klinischen Anwendung Probleme im Hinblick auf die Verträglichkeit und/oder die Stabilität. Die diagnostisch wertvolle Anwendung schwerer Elemente als Bestandteile von parenteral zu verabreichenden Röntgenkontrastmitteln scheiterte bisher an der ungenügenden Verträglichkeit derartiger Verbindungen. Bei den bisher für die Kernspintomographie vorgeschlagenen oder geprüften paramagnetischen Substanzen ist der Abstand zwischen der wirksamen und der im Tierexperiment toxischen Dosis relativ eng. Sie weisen weiterhin eine zu geringe Organspezifität auf. Ihre kontrastverstärkende Wirkung und ihre Verträglichkeit ist überdies in vielen Fällen unzureichend.

Es besteht daher weiterhin für viele Zwecke ein Bedarf an vor allem besser verträglichen, aber auch stabilen, gut löslichen und hinreichend organspezifischen Komplexverbindungen.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, diese Verbindungen und Mittel zur Verfügung zu stellen, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen. Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt durch den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände.

Es wurde gefunden, daß sich Verbindungen, die aus dem Anion eines komplexbildenden derivatisierten Monoamids der zentralen Carbonsäure der Diethylentriaminpentaessigsäure und einem oder mehreren Zentralkationen eines Elements der Ordnungszahlen 21—29, 31, 32, 39, 42—44, 49 oder 57—83 und gegebenenfalls einem oder mehreren Kationen einer organischen und/oder anorganischen Base oder Aminosäure bestehen, überraschenderweise hervorragend zur Herstellung von NMR-, Röntgen- und Radio-Diagnostika sowie von Radio-Therapeutika eignen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch die allgemeine Formel I beschrieben



(I)

worin

X unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 20—29, 31, 32, 39, 42—44, 49 oder 57—83 steht,

Z, E¹, E² unabhängig voneinander für eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder geradkettige C₁—C₅₀-Alkylkette steht, wobei die Kette oder Teile dieser Kette gegebenenfalls eine zyklische C₅—C₈-Einheit oder eine bicyklische C₁₀—C₁₄-Einheit formen können, die 0 bis 10 Sauerstoff- und/oder 0 bis 2 Schwefelatome und/oder 0 bis 3 Carbonyl-, 0 bis 1 Thiocarbonyl-, 0 bis 2 Imino-, 0 bis 2 Phenyl-, 0 bis 13-Indol-, 0 bis 1 Methyl-imidazol-4-yl und/oder 0 bis 3 N—R³-Gruppen enthält und durch 0 bis 2 Phenyl-, 0 bis 2 Pyridyl-, 0 bis 5 R²O-, 0 bis 1 HS-, 0 bis 4 R²OOC-, 0 bis 4 R²OOC—C₁—4-Alkyl- und/oder 0 bis 1 R²(H)N-Gruppen substituiert ist,

in denen gegebenenfalls vorhandene aromatische Gruppen null- bis fünffach unabhängig voneinander durch

Fluor, Chlor, Brom, Iod, R^2O_2C -, 4 R^2OOC-C_1-4 Alkyl-, $R^2(H)N$ -, R^2NHOC -, R^2CONH -, O_2N -, R^2O -, R^2 -Gruppen substituiert sein können,

R^2 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C_1-C_4 -Alkylrest steht und

R^3 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1-C_{30} -Alkylrest steht und

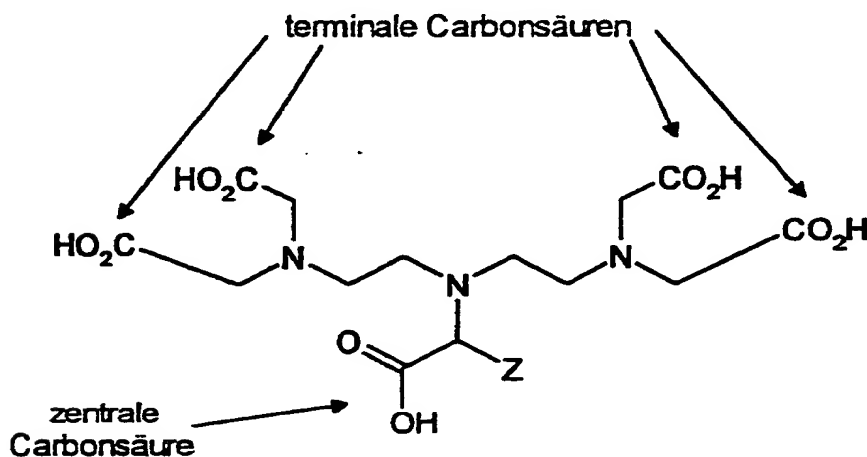
E^1 , E^2 zusätzlich zu der oben angegebenen Bedeutung für ein Wasserstoffatom stehen können oder

E^1 und E^2 gemeinsam unter Einbeziehung des Stickstoffatoms für einen fünf- bis achtegliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterozyklus steht, der gegebenenfalls ein bis zwei weitere Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- atome und/oder Carbonylgruppen enthält,

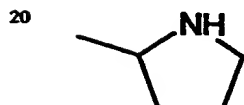
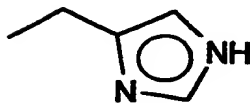
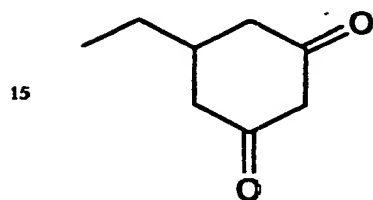
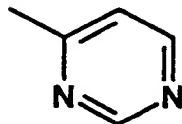
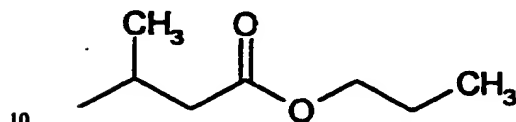
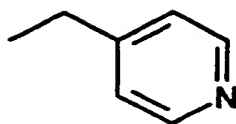
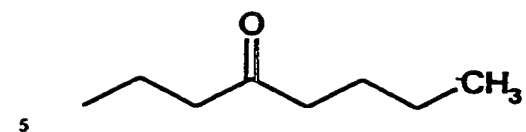
wobei die in Z , E^1 und/oder E^2 gegebenenfalls enthaltene(n) HO - und/oder H_2N - und/oder HS - und/oder $HOOC$ -Gruppe(n) in geschützter Form vorliegen können und worin freie, zur Komplexbildung nicht herangezogene Carbonsäuregruppen auch als Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen und oder organischen Kationen oder als Ester oder Amide vorliegen können. Die Erfindung betrifft daher die Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung von Wasserstoff werden im folgenden als Komplexbildner, Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei mindestens zwei Reste X die Bedeutung eines Metallionenäquivalentes haben, werden als Komplexe bezeichnet. Salze der Komplexe der allgemeinen Formel I, in denen organische und/oder anorganische Basen als Gegenion(en) wirken, werden im Folgenden als Komplexsalze bezeichnet.

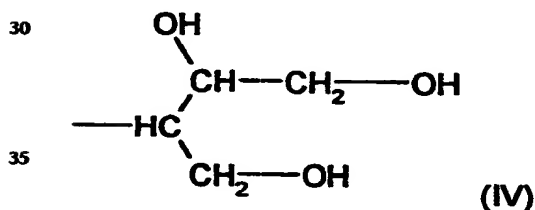
Die Bezeichnungen terminale bzw. zentrale Carbonsäure seien wie folgt definiert:



Als Gruppen E^1 bzw. E^2 seien beispielhaft genannt das Wasserstoffatom, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl-, Tetradecyl-, Pentadecyl-, Hexadecyl-, Heptadecyl-, Octadecyl-, Nonadecyl-, Icosyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclohexenyl-, Cyclopentanon-, Cyclohexanol-, Cyclohexenol-, 2-Amino-cycloheptan-, 2-Hydroxyethyl-, 5-Oxononyl-, Hex-5-enyl-, Icosa-19-enyl-, 2-Ethyl-hexyl-, 2-Ethoxyhexyl-, Phenyl-, Benzyl-, Naphtyl-, Imidazolyl-, Thiazolylreste, sowie Reste der Formeln:



25 Bevorzugte Gruppen E¹ und E² sind geradkettige Alkylreste mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen, Wasserstoffatome, Cyclohexyl-, Phenyl-, Benzyl-, Naphthylreste sowie Reste der allgemeinen Formel IV



sowie Reste der Zusammensetzung

—(CH₂)_p—(G)_t(CH₂)_qCOOH und

—(CH₂)_p—(G)_t(CH₂)_qNH₂,

wobei

G für Sauerstoff oder Schwefel steht,

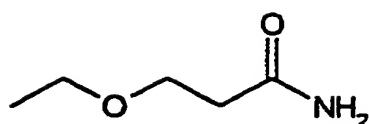
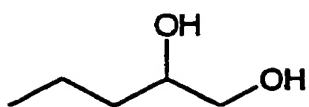
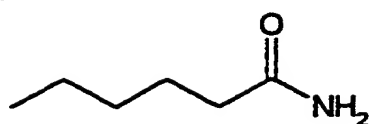
p, q unabhängig voneinander für eine Zahl zwischen 1 und 28 stehen,

t für 0 oder 1 steht,

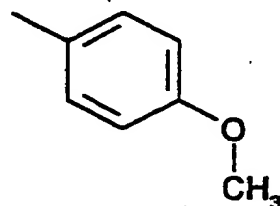
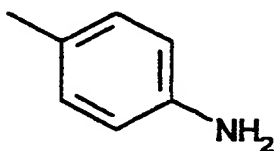
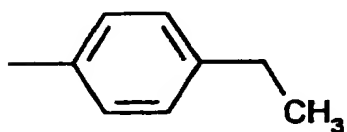
und p + t + q ≤ 30 ist, die Säuregruppe auch als Salz einer anorganischen oder organischen Base, als Ester oder als Amid vorliegen kann bzw. die Aminogruppe auch als Ammoniumsalz mit einem physiologisch verträglichen Anion oder als Amid vorliegen kann.

Als Gruppen in denen E¹ und E² gemeinsam unter Einbeziehung des Stickstoffatoms einen fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclen bilden seien beispielhaft genannt die Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyrrolyl-, 3-Pyrrolinyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder die Piperidinylgruppe.

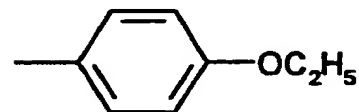
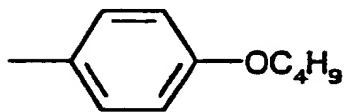
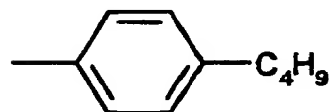
Als Reste Z seien beispielhaft genannt Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, cyclo-Hexylreste oder Phenyl- oder Benzylreste, sowie Reste der Formeln



5



10



15



20

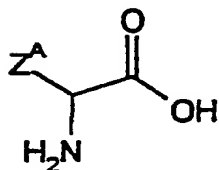
Der Rest Z kann beispielsweise auch einen 3-Indolrest und/oder einen Histidinrest enthalten.

25

Bevorzugte Reste Z sind Alkyl- und Cycloalkylreste, wie der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl-, Butyl-, i-Butyl-, tert-Butyl-, Pentyl-, Hexyl- oder cyclo-Hexylrest, sowie der Phenyl- und der Benzylrest.

Bevorzugte Reste Z sind insbesondere Gruppen, die identisch sind mit den in natürlich vorkommenden Aminosäuren der allgemeinen Formel III vorkommenden Resten Z^A.

30



35

(III)

Diese sind:

40

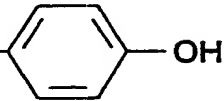
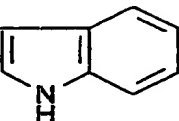
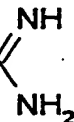
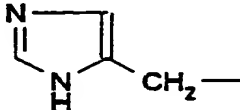
45

50

55

60

65

	- CH ₃	Ala
5	- CH(CH ₃) ₂	Val
	- CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Leu
10	- CH ₂ -Ph	Phl
15	-CH ₂ -  -OH	Tyr
	- CH ₂ OH	Ser
20	- CH(OH)-CH ₃	Thr
	- CH ₂ SH	Cys
25	- CH ₂ -SCH ₃	Met
30	-CH ₂ - 	Try
35	- CH ₂ CO ₂ H	Asp
40	- CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	Glu
45	- (CH ₂) ₃ - 	Arg
50	- (CH ₂) ₄ -NH ₂	Lys
		His

Die in Z und/oder E¹ und/oder E² gegebenenfalls enthaltene(n) -OH und/oder -NH₂ und/oder -SH und/oder -COOH-Gruppe(n) können dabei in geschützter Form vorliegen. Einzelheiten der Synthesen mit Schutzgruppen sind weiter unten zusammengefaßt.

Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexe und Komplexbildner

Die Erfindung betrifft auch die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen komplexe und Komplexbildner.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexe erfolgt in der Weise, wie sie in den Patentschriften EP 71564, EP 130934 und DE-OS 34 01 052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise ein Chlorid, Nitrat, Acetat, Carbonat oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 21—29, 31, 32, 39, 42—44, 49 oder 57—83 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des erfindungs-

gemäßen Komplexbildners der allgemeinen Formel I umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene acide Wasserstoffatome von Säuregruppen durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (z. B. Hydroxiden, Carbonaten, oder Bicarbonaten) von z. B. Natrium, Kalium oder Lithium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie z. B. Ethanolamin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie z. B. Lysin, Arginin und Ornithin.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingedunstet werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie z. B. niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol etc.) niederen Ketonen (Aceton etc.) polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan etc.) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

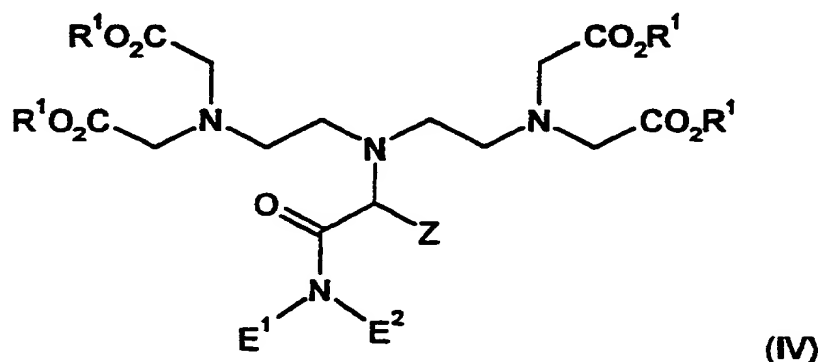
Enthalten die sauren Komplexe mehrere freie acide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

Dies kann beispielsweise geschehen, indem man den Komplexbildner in wäßriger Suspension oder Lösung mit dem Oxid oder Salz des gewünschten Elementes und der Hälfte der zur Neutralisation benötigten Menge einer organischen Base umsetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert, es gewünschtenfalls aufreingt und dann zur vollständigen Neutralisation mit der benötigten Menge anorganischer Base versetzt. Die Reihenfolge der Basenzugabe kann auch umgekehrt werden.

Eine andere Möglichkeit, zu neutralen Komplexverbindungen zu kommen, besteht darin, die verbleibenden Säuregruppen, wie z. B. in der EP 0450742 beschrieben, ganz oder teilweise in Ester oder Amide zu überführen.

Sollen die erfindungsgemäßen Mittel Radioisotope enthalten, kann die Herstellung der Komplexe aus den Komplexbildnern nach den in "Radiotracers for Medical Applications", Vol. I, CRC Press, Boca Raton, Florida beschriebenen Methoden erfolgen.

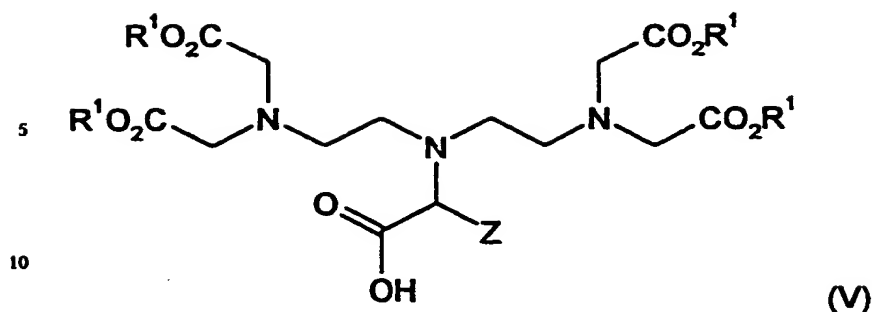
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexbildner der allgemeinen Formel I erfolgt durch Abspaltung der Säureschutzgruppen R¹ aus Verbindungen der allgemeinen Formel IV



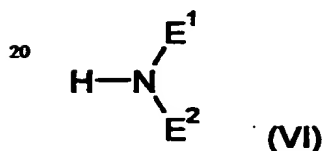
worin R¹ für eine Säureschutzgruppe steht und Z, E¹ und E² die oben angegebene Bedeutung besitzen. Als Beispiele für Säureschutzgruppen R¹ seien geradkettige und verzweigte C₁—C₄-Alkyl- und Benzylgruppen genannt. Bevorzugt verwendet werden die ^{tert}-Butyl und die Benzylgruppe.

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0° bis 50°C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von ^{tert}-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure. Bevorzugt werden die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe und die Verseifung der ^{tert}-Butylgruppe mit Trifluoressigsäure.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV erfolgt dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel V



15 worin Z und R¹ die oben genannte Bedeutung besitzen, nach Aktivierung der freien Carbonsäuregruppe, mit Aminen der allgemeinen Formel VI



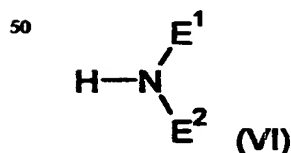
25 in der dem Fachmann bekannten Weise umsetzt.

Die Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel V mit den Aminen der allgemeinen Formel VI erfolgt in organischen Lösungsmitteln wie Toluol oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen von -10°C bis 50°C, bevorzugt Raumtemperatur und darunter, unter Zugabe eines oder mehrerer Aktivierungsreagenzien.

30 Die Aktivierung kann zum Beispiel durch Umsetzung der Säure mit Dicyclohexylcarbodiimid, N-Hydroxysuccinimid/Dicyclohexylcarbodiimid, Carbonyldiimidazol, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, Oxalsäuredichlorid oder Chlorameisensäureisobutylester in der in der Literatur beschriebenen Weise erfolgen:

- Aktivierung von Carbonsäuren. Übersicht in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 19.
- Aktivierung mit Carbodiimiden. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46 : 1550 (1963).
- E. Wunsch et al., B. 100 : 173 (1967).
- Aktivierung mit Carbodiimiden/Hydroxysuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86 : 1839 (1964) sowie J. Org. Chem. 53 : 3583 (1988), Synthesis 453 (1972).
- Anhydridmethode, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc. 90 : 1651 (1968), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res., 26 : 493 (1985) und J. R. Voughn, Am. Soc. 73 : 3547 (1951).
- Imidazolid-Methode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91 : 2691 (1969).
- Säurechlorid-Methoden, Thionylchlorid: Helv., 42 : 1653 (1959).
- Oxalychlorid: J. Org. Chem., 29 : 843 (1964).

Zahlreiche Amine, die der allgemeinen Formel VI entsprechen,



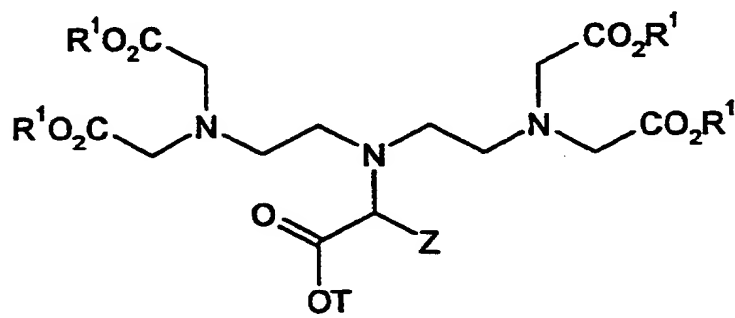
worin E¹ und E² die oben erwähnten Bedeutungen besitzen sind käuflich zu erwerben (z. B.: E. Merck, Darmstadt, Fluka Chemie AG, CH-9470 Buchs) oder können wie z. B. in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Stickstoffverbindungen II, Band XI/1 und XI/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957 beschrieben hergestellt werden.

Als Amine der allgemeinen Formel VI, seien beispielhaft genannt Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Ethylamin Diethylamin, Isopropylamin, Diisopropylamin, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Diisopropenylamin, Cyclohexenylamin, 2-Hydroxyethylamin, 5-Oxononylamin, Hex-5-enylamin-, 2-Ethyl-hexylamin, 2-Ethoxyhexylamin, Anilin, Benzylamin, Naphthylamin, Piperidin, N-Ethylpiperazin, 4-Hydroxymethylpiperidin, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin, 4-Piperidon, Piperidin-3-carbonsäurediethylamid, Piperidin-4-carbonsäuredimethylamid, 2,6-Dimethylpiperidin, N-Acetyl-piperazin, Pyrazolin, Oxazolidin, Imidazol oder Thiazol. Die bevorzugten Reste für E¹ und E² wurden bereits oben genannt.

Die in den Resten E¹ und E² gegebenenfalls vorhandenen HO-, HS-, HOOC- oder H₂N-Gruppen können in

geschützter Form vorliegen. Einzelheiten der möglichen Schutzgruppensynthesen werden weiter unten beschrieben.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel V erfolgt dadurch, daß ein Edukt der allgemeinen Formel VII



worin R^1 und Z die oben angegebene Bedeutung haben und T eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_6 Alkylgruppe, eine Benzyl-, Trimethylsilyl-, Triisopropylsilyl-, 2,2,2-Trifluorethoxy-, 2,2,2-Trichlorethoxygruppe, oder ein Metallionenäquivalent eines Alkali- oder Erdalkalielements sein kann, wobei T immer verschieden von R^1 ist, durch Abspaltung der Gruppe T in die Verbindung der allgemeinen Formel V überführt wird. Bevorzugter Rest T ist der Benzylrest, wenn R^1 für eine *tert.*-Butylgruppe steht.

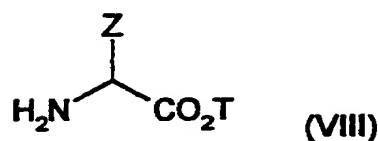
Die Abspaltung der Schutzgruppe T aus Verbindungen der allgemeinen Formel VII erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, wie beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, saure oder alkalische Verseifung der Ester in wäßrig alkalischem Medium, wobei gegebenenfalls Lösungsvermittler wie Alkohole, vorzugsweise Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder Ether wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan zugesetzt werden können. Als Base können Alkali- oder Erdalkalihydroxide oder deren Carbonate wie z. B. Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Bariumhydroxid oder Kaliumcarbonat und Caesiumcarbonat Verwendung finden. Bevorzugte Temperaturen sind $0-100^\circ\text{C}$, insbesondere $0-50^\circ\text{C}$. Die anschließende Isolierung der Verbindung der allgemeinen Formel V, erfolgt in der Weise, daß man mit einem Ammoniumsalz, wie z. B. NH_4Cl , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ oder $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$, umsetzt, oder mit saurem Ionenaustauscher die Salze in die freien Säuren überführt.

Auch die Verwendung von verdünnter Zitronensäure oder saurem Ionenaustauscher hat sich zur Freisetzung der Säurefunktion aus den Alkali- oder Erdalkalisalzen bewährt.

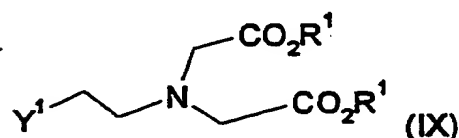
Die saure Verseifung wird mit Mineralsäuren, wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure oder aber auch organische Säuren (z. B. Trifluoressigsäure) bei Temperaturen von $0-100^\circ\text{C}$, bevorzugt $0-50^\circ\text{C}$, im Falle der Trifluoressigsäure zwischen $0-25^\circ\text{C}$ durchgeführt. Die Abspaltung von Silylhaltigen Schutzgruppen erfolgt mit dem Fachmann geläufigen Methoden mittels Fluoridionen.

Die hydrogenolytische Abspaltung von Benzylderivaten erfolgt unter Verwendung der dem Fachmann bekannten Palladium-Katalysatoren, bevorzugt 10% Pd auf Aktivkohle oder Pearlman-Katalysator $\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohle. Es können auch homogene Katalysatoren vom Typ der Wilkinson-Katalysatoren Verwendung finden. Die Hydrierung wird in Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, bevorzugt aber in iso-Propanol, bei Temperaturen zwischen $10-50^\circ\text{C}$, bevorzugt jedoch bei Raumtemperatur und Normaldruck durchgeführt.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII, erfolgt beispielsweise dadurch, daß ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel VIII



worin T und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Alkylierungsagens der allgemeinen Formel IX



worin

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

Y^1 für ein Halogenatom wie Cl, Br oder I, bevorzugt jedoch Cl, steht, umgesetzt wird (siehe auch M.A. Williams,

H. Rapoport, J.Org.Chem., 58, 1151 (1993)).

Bevorzugte Aminosäurederivate sind die Ester von natürlich vorkommenden α -Aminosäuren.

Die Reaktion von Verbindung (VIII) mit Verbindung (IX) erfolgt bevorzugt in einer gepufferten Alkylierungsreaktion, wobei als Puffer eine wäßrige Phosphat-Pufferlösung dient. Die Umsetzung erfolgt bei pH-Werten von 7–9, bevorzugt jedoch bei pH 8. Die Pufferkonzentration kann zwischen 0,1–2,5 M liegen, bevorzugt wird jedoch eine 2 M-Phosphat-Pufferlösung verwendet. Die Temperatur der Alkylierung kann zwischen 0 und 50°C liegen, die bevorzugte Temperatur ist Raumtemperatur.

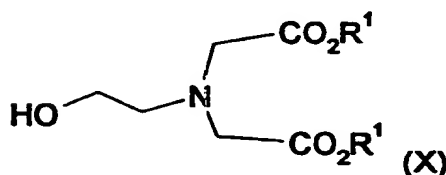
Die Reaktion wird in einem polaren Lösungsmittel, wie z. B. Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan durchgeführt. Bevorzugt wird Acetonitril verwendet.

Im Fall, daß Y^1 in der allgemeinen Formel IX ein Chlor- oder Bromatom ist, kann ein Alkaliiodid, wie z. B. Natriumiodid oder Kaliumiodid, in katalytischen Mengen der Reaktion zugesetzt werden.

Die in der Reaktion eingesetzten Aminosäureester der allgemeinen Formel VIII können nach den dem Fachmann bekannten Methoden (z. B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Synthese von Peptiden, Teil II, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974, S. 3 ff) aus den im Handel erhältlichen Aminosäuren hergestellt werden. Als Kaufware sind Aminosäuren und -derivate z. B. bei der Fluka Chemie AG, CH-9470 Buchs oder der BACHEM Feinchemikalien AG, CH-4416 Bubendorf erhältlich.

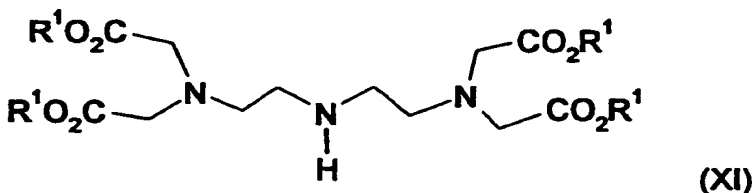
Bevorzugte Aminosäurederivate der allgemeinen Formel VIII sind die Aminosäurebenzylester. Bei der Synthese dieser Verbindungen fallen in der Regel Salze (wie z. B. Hydrochloride, Hydrosulfate, Sulfate, Phosphate oder p-Toluolsulfonate) an, die vorteilhafterweise direkt in die Reaktion eingesetzt werden können.

Der in die Alkylierung eingesetzte Baustein der allgemeinen Formel IX kann, für den Fall, daß $Y^1 = Br$ ist, analog der Beschreibung von Rapoport hergestellt werden. Die entsprechende Verbindung mit $Y^1 = Cl$ in kann allerdings in gleicher Weise für die oben beschriebene Umsetzung verwendet werden. Die Chlorverbindung ist zudem kostengünstig aus dem Alkohol der allgemeinen Formel X,

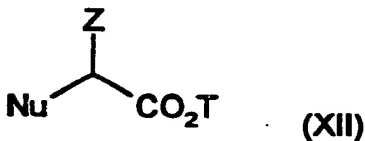


durch Umsetzen mit Thionylchlorid im Großmaßstab herstellbar.

Ein alternativer Weg zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel XI



mit R^1 in der oben angegebenen Bedeutung mit einem Alkylierungsagens der allgemeinen Formel XII



umsetzt, wobei

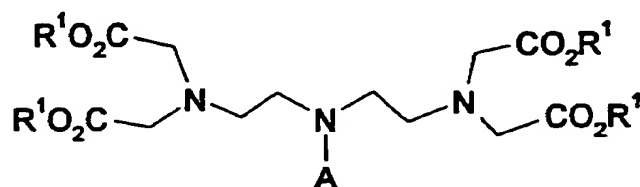
T und Z die oben genannte Bedeutung besitzen und worin

Nu für ein Nucleofug, wie Cl, Br, I, p-CH₃C₆H₄SO₃—, CH₃SO₃— oder CF₃SO₃—, bevorzugt für Br und Cl, steht.

Die Umsetzung zur Verbindung der allgemeinen Formel VII erfolgt in polaren Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Formamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Aceton sowie in Alkoholen, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, bevorzugt in Acetonitril und Dimethylformamid. Im Fall der bevorzugten Bromide und Chloride können katalytische Iodidmengen zugegeben werden. Zum Abfangen der bei der Alkylierung entstehenden Säure werden organische Basen, wie z. B. Triethylamin, Hünig-Base oder 1,4-Diazabicyclooctan (DABCO) oder auch Metallhydride, beispielsweise Natriumhydrid oder Alkali- oder Erdalkalihydroxide bzw. deren -carbonate eingesetzt. Vorzugsweise wird Kaliumcarbonat verwendet. Die Umsetzungen erfolgen bei 0–100°, vorzugsweise zwischen 20 und 60°C. Die durch die allgemeine Formel XII beschriebenen Alkylierungsreagentien sind teilweise im Handel erhältlich oder können aus den

entsprechenden Carbonsäuren, oder α -Hydroxycarbonsäuren in literaturbekannter Weise hergestellt werden (siehe zum Beispiel: C.F. Ward, Soc., 121 : 1164 (1922)).

Die Verbindung der allgemeinen Formel XI wird durch Abspaltung der Schutzgruppe A aus der Verbindung der allgemeinen Formel XIII



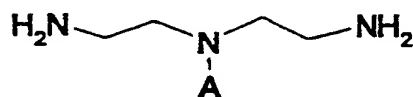
(XIII)

erhalten, wobei R^1 die oben genannte Bedeutung hat und

A für eine Schutzgruppe, wie beispielsweise eine Benzyloxycarbonyl-, *tert*-Butyloxycarbonyl-(BOC), Fluorenylmethoxycarbonyl-(Fmoc), Benzyl-, 4-Methoxybenzyl, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2$ -, CF_3CO -, CCl_3CO -, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$ -Säure oder eine Tritylgruppe steht.

Die Abspaltung erfolgt, falls A der BOC-Rest ist, durch Behandeln mit Trifluoressigsäure. Silylschutzgruppen werden mit verdünnter Mineralsäure oder mit Fluoridionen abgespalten. Wenn A die $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2$ -Gruppe bedeutet, wird als Abspaltungsreagenz Tetrabutylammoniumfluorid eingesetzt. Stellt A den Benzyl- oder den Benzyloxycarbonylrest dar, wird dieser durch Hydrogenolyse mit Palladium-Katalysator (10% Pd/C) oder noch günstiger mit Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) in Alkoholen, vorzugsweise Ethanol, bei Raumtemperatur abgespalten.

Die Verbindung der allgemeinen Formel XIII wird aus der Verbindung der allgemeinen Formel XIV



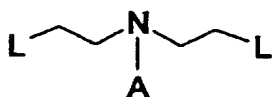
(XIV)

worin A die oben genannte Bedeutung hat, durch Umsetzung mit α -Halogenessigsäureestern erhalten.

Vorzugsweise werden die Chlor-, oder Bromessigsäure-*tert*-butylester sowie die entsprechenden Benzylester verwendet. Die Umsetzung analog der Umsetzung von der Verbindung der allgemeinen Formel VIII mit der Verbindung der allgemeinen Formel IX zur Verbindung der allgemeinen Formel VII.

Die Verbindung der allgemeinen Formel XIII worin A den Benzylrest darstellt, kann auch durch Umsetzen von Benzylamin mit dem Alkylierungsreagens der allgemeinen Formel IX, wie oben für die Aminosäureester der allgemeinen Formel VIII beschrieben, hergestellt werden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel XIV wird durch eine, dem Fachmann bekannte, Abspaltung der Schutzgruppe L aus der Verbindung der allgemeinen Formel XV



(XV)

worin

A die oben genannte Bedeutung besitzt und worin

L für eine Gruppe — NHD steht, worin

D z. B. die Benzyloxycarbonyl-, BOC-, CF_3CO -, CCl_3CO - oder die Tritylgruppe darstellt oder L für eine Phthalimidogruppe steht, hergestellt.

Steht D für die Benzyloxycarbonylgruppe, erfolgt eine Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren (siehe oben).

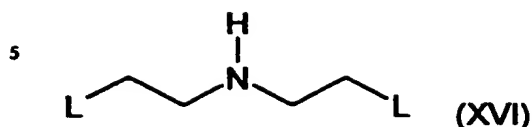
Wenn D die CF_3CO -Gruppe ist, wird eine Verseifung mit Alkali- oder Erdalkalihydroxiden oder deren Carbonaten, bevorzugt jedoch Kaliumcarbonat durchgeführt. Es kann auch wässrige Ammoniak-Lösung verwendet werden. Als Lösungsmittel werden vorzugsweise Mischungen aus Alkoholen oder Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan mit Wasser eingesetzt. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 0–60°C, bevorzugt wird bei Raumtemperatur gearbeitet. Ist L die Phthaliminogruppe, so erfolgt die Abspaltung der Phthalylschutzgruppe durch Hydrazinolyse oder durch Behandeln mit Alkalihydroxiden, bevorzugt Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wässrigen Alkoholen, vorzugsweise n-Butanol unter Rückfluß oder durch Behandlung mit wässrigen Mineralsäuren, bevorzugt konzentrierter Salzsäure, unter Rückfluß.

Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die Verseifung mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung vorzunehmen, da man auf diese Weise ohne Isolierung der Zwischenstufe der allgemeinen Formel XIV die Alkylierung zum Tetraester der allgemeinen Formel XIII vornehmen kann.

1,4,7-Triaza-4-benzyl-heptan kann auch wie in EP 0292689 beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel XV kann durch Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel

XVI



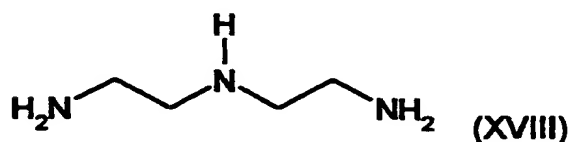
10 worin L die oben angegebene Bedeutung hat

mit den gängigen Schutzgruppenreagentien erhalten werden (siehe z. B. Protective Groups in Organic Syntheses, second Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991).

Die Verbindung der allgemeinen Formel XVI werden durch Umsetzung von einem Acylierungsreagenz der allgemeinen Formel XVII

15 D—G (XVII)

mit Diethylentriamin (XVIII)



erhalten, wobei

G für eine C≡N-Gruppe oder eine OR³-Gruppe steht,

R³ für eine verzweigte oder unverzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte C₁—C₆ Alkyl- oder eine Benzyl-

30 gruppe steht, oder für den Fall, daß L die Phthaliminogruppe darstellt,

D—G für Phthalsäureanhydrid steht.

Bevorzugte Reagenzien D—G sind, neben dem erwähnten Phthalsäureanhydrid, Trifluoressigsäureethylester und Cyanameisensäurebenzylester.

35 So ergibt die Umsetzung von Diethylentriamin (XVIII) mit Trifluoressigsäureethylester in Ethanol bei Raumtemperatur in nahezu quantitativer Ausbeute das bereits bekannte (US 4,415,737 A (1983)) 1,7-Bis-trifluoracylderivat (siehe Beispiele).

Die 1,7-Dibenzoyloxycarbonylverbindung (siehe Beispiele) ist durch Umsetzung des Diethylentriamins (XV) mit Cyanameisensäurebenzylester in Tetrahydrofuran erhältlich (Shun-Ichi Munehashi et al, Chemistry Letters, S. 879—882 (1987)).

40 Die Phthalimido-Schutzgruppe kann, wie in J. Org. Chem. USSR 23 : 3302 (1987) beschrieben, in Diethylentriamin eingeführt werden.

Schutzgruppen

45 Der Schutz der benannten Gruppen in den Resten E¹, E² und Z kann auf zahlreichen, dem Fachmann bekannten Möglichkeiten erfolgen. Die nachfolgend beschriebenen Ausführungsformen dienen zur Erläuterung dieser Schutzgruppentechniken ohne auf diese Synthesewege beschränkt zu sein.

50 Als Säureschutzgruppen kommen C₁—C₆-Alkyl-, C₆—C₁₀-Aryl- und C₆—C₁₀—Ar(C₁—C₄)-alkylgruppen sowie Trialkylsilylgruppen in Frage. Bevorzugt werden die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, ¹-Propyl-, n-Butyl-, ¹-Butyl- und die ^{tert}-Butylgruppe.

Die Abspaltung dieser Säureschutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 bis 50°C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von ^{tert}-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.

55 Als Hydroxyschutzgruppen kommen z. B. die Benzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4-Nitrobenzyl-, Trityl-, Diphenylmethyl-, Trimethylsilyl-, Dimethyl-^{tert}-butylsilyl-, Diphenyl^{tert}-butylsilylgruppen in Frage.

Die Hydroxygruppen können auch z. B. als THP-Ether, α-Alkoxyethylether, MEM-Ether oder als Ester mit aromatischen oder aliphatischen Carbonsäuren, wie z. B. Essigsäure oder Benzoesäure, vorliegen. Im Falle von Polyolen können die Hydroxygruppen auch in Form von Ketalen mit z. B. Aceton, Acetaldehyd, Cyclohexanon oder Benzaldehyd geschützt sein.

Die Hydroxyschutzgruppen können nach den dem Fachmann bekannten Literaturmethoden, z. B. durch Hydrogenolyse, Säurebehandlung der Ether und Ketale oder Alkalibehandlung der Ester freigesetzt werden (siehe z. B. Protective Groups in Organic Syntheses, second Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991).

65 Die Thiolgruppen lassen sich als Benzylether schützen, die mit Natrium in Ammoniak oder siedendem Ethanol spaltbar sind, (W.I. Patterson, v. du Vigneaud, J. Biol. Chem. 111 : 393, 1933). S-t-Butylether sind gut mit Fluorwasserstoff/Anisol bei Raumtemperatur spaltbar (S. Salzakibona et al, Bull. Chem. Soc. Japn., 40 : 2164, (1967)).

S-Benzoyloxycarbonylderivate lassen sich durch konzentrierte Ammoniaklösung bei Raumtemperatur bequem spalten (A. Berger et al., J. Am. Chem. Soc., 78 : 4483, 1956). Erst bei Siedetemperatur werden S-Benzoyloxycarbonylderivate von Trifluoressigsäure gespalten (L. Zervas et al., J. Am. Chem. Soc., 85 : 1337 (1963)).

Die NH_2 -Gruppen lassen sich in vielfältiger Weise schützen und wieder freilegen. Das N-Trifluoracetylderivat wird durch Kalium- oder Natriumcarbonat in Wasser (H. Newman, J. Org. Chem., 30 : 287 (1965), M. A. Schwartz et al., J. Am. Chem. Soc., 95, G12 (1973)) oder einfach durch Ammoniaklösung gespalten (M. Imazama u. F. Eckstein, J. Org. Chem., 44 : 2039 (1979)). Ebenfalls milde zu spalten ist das *tert*-Butyloxycarbonylderivat: es genügt Rühren mit Trifluoressigsäure (B.F. Lundt et al., J. Org. Chem., 43 : 2285 (1978)).

Sehr groß ist die Gruppe der hydrogenolytisch oder reduzierend zu spaltenden NH_2 -Schutzgruppen: Die N-Benzylgruppe ist bequem mit Wasserstoff/Pd—C zu spalten (W.H. Hartung u. R. Simonoff, Org. Reactions VII, 263 (1953)), was auch für die Tritylgruppe (L. Zervas et al., J. Am. Chem. Soc., 78 : 1359 (1956)) und die Benzoyloxycarbonylgruppe gilt (M. Bergmann u. L. Zervas Ber. 65 : 1192 (1932)).

Von den Silylderivaten werden die leicht spaltbaren *tert*-Butyldiphenylsilylverbindungen (L.E. Overman et al., Tetrahedron Lett., 27 : 4391 (1986)), wie auch die 2-(Trimethylsilyl)-ethyl carbamate (L. Grehn et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 23 : 296 (1983)) und die 2-Trimethylsilylethansulfonamide (R.S. Garigipati u. S.M. Weinreb, J. Org. Chem., 53 : 4143 (1988)) verwendet, die mit Fluoridionen gespalten werden können.

Besonders leicht spaltbar ist das 9-Fluorenylmethyl-carbamate: Die Spaltung erfolgt mit Aminen wie Piperidin, Morpholin, 4-Dimethylaminopyridin, aber auch mit Tetrabutylammoniumfluorid (L.A. Corpino et al., J. Org. Chem., 55 : 1673 (1990), M. Ueki u. M. Amemiya, Tetrahedron Lett., 28 : 6617 (1987)).

Herstellung und Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen — gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze — in wäßrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), geringe Zusätze von Komplexbildnern (wie zum Beispiel DTPA oder der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung von Wasserstoff) und/oder deren Calcium-, Magnesium- oder Zinkkomplexe oder gewünschtenfalls Elektrolyte (wie zum Beispiel Natriumchlorid) sowie Antioxidantien (wie zum Beispiel Ascorbinsäure).

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren der in der Galenik üblichen Hilfsstoffen, wie zum Beispiel Methylcellulose, Lactose oder Mannit, und/oder Tensiden, wie zum Beispiel Lecithine, Tween® oder Myrj®, und/oder Aromastoffen zur Geschmackskorrektur, wie zum Beispiel ätherischen Ölen, gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel auch ohne Isolierung der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexsalzes.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 1 $\mu\text{Mol/l}$ — 2 Mol/l des Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von 0,001 — 20 mMol/kg Körpergewicht dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung:

1. für die NMR-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21 — 29, 42, 44 und 57 — 70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Eisen(II)-, Cobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)-, und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres sehr starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt das Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)-, Mangan(II)- und Eisen(III)-ion.
2. für die Röntgendiagnostik in Form ihrer Komplexe mit einem Element höherer Ordnungszahl, das eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen gewährleistet. Es wurde gefunden, daß erfindungsgemäße Komplexe, die als Zentralatom Elemente der Ordnungszahlen 57 — 83 enthalten für diese Anwendung geeignet sind.
3. für die Radiodiagnostik und Radiotherapie in Form ihrer Komplexe mit radioaktiven Zentralionen. Geeignet sind zum Beispiel Radioisotope der Elemente Kupfer, Kobalt, Gallium, Germanium, Yttrium, Holmium, Lutetium, Scandium, Eisen, Europium, Technetium, Indium, Ytterbium, Gadolinium, Samarium und Iridium.

Die erfindungsgemäßen Mittel der allgemeinen Formel I erfüllen, falls X für eines der o.g. paramagnetischen Metalle steht, die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der

Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 0,001—5 mMol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,005—0,5 mMol/kg Körpergewicht, dosiert. Details der Anwendung werden zum Beispiel in H.J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) diskutiert.

Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg Körpergewicht) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkt einsetzbar.

Ferner können die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen vorteilhaft als Suszeptibilitäts-Reagenzien und als Shift-Reagenzien für die in-vivo NMR-Spektroskopie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind außerdem hervorragend als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, daß sich mit ihnen keine Anzeichen der von den iodhaltigen Kontrastmitteln bekannten anaphylaxieartigen Reaktionen in biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen erkennen lassen. Die erfindungsgemäßen Substanzen erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen, die an Kontrastmittel in der modernen Diagnostik zu stellen sind. Die Verbindungen und aus ihnen hergestellte Mittel zeichnen sich aus durch

- einen hohen Absorptionskoeffizienten für Röntgenstrahlen,
- eine gute Verträglichkeit,
- eine hohe Wirksamkeit,
- eine geringe Viskosität,
- eine geringe Osmolalität,
- eine günstige Ausscheidungskinetik.

Neben der überraschend guten Verträglichkeit der Schwermetallkomplexe wirken sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Röntgendiagnostik dadurch positiv aus, daß die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen insbesondere auch Untersuchungen bei kurzweiligerer Röntgenstrahlung gestatten als dies mit konventionellen Kontrastmitteln möglich ist, wodurch die Strahlenbelastung des Patienten deutlich gemindert wird, da bekanntermaßen weiche Strahlung vom Gewebe sehr viel stärker absorbiert wird als harte [R. Felix, "Das Röntgenbild"; Thieme-Verlag Stuttgart (1980)].

Wegen der günstigen Absorptionseigenschaften der erfindungsgemäßen Kontrastmittel im Bereich harter Röntgenstrahlung sind die Mittel auch besonders für digitale Substraktionstechniken (die mit höheren Röhrenspannungen arbeiten) geeignet.

Details der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln werden zum Beispiel in Barke, Röntgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) und P. Thurn, E. Bücheler "Einführung in die Röntgendiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New York (1977) diskutiert.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Mengen von 0,1—20 mMol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,25—5 mMol/kg Körpergewicht dosiert.

Sind die erfindungsgemäßen Mittel radioaktiv, so sind sie aufgrund ihrer günstigen Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als Radiodiagnostika geeignet. Details ihrer Anwendung und Dosierung werden z. B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida, beschrieben.

Eine weitere bildgebende Methode mit Radioisotopen ist die Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z. B. ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co und ^{66}Ga verwendet [Heiss, W.D.; Phelps, M.E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1983)].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in der Radioimmuno- oder Strahlentherapie verwendet werden. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzweilige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Geeignete β -emittierende Ionen sind z. B. ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga und ^{90}Y . Geeignete geringe Halbwertszeiten aufweisende α -emittierende Ionen sind z. B. ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{214}Bi , wobei ^{212}Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronen-emittierendes Ion ist ^{158}Gd , das aus ^{157}Gd durch Neutroneneinfang erhalten werden kann.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der von R.L. Mills et. al. [Nature Vol. 336, (1988), S. 787] vorgeschlagene Variante der Strahlentherapie bestimmt, so muß sich das Zentralion von einem Mößbauer-Isotop, wie beispielsweise ^{57}Fe oder ^{151}Eu ableiten.

Details der Anwendung von Radiotherapeutika werden z. B. in R.W. Kozak et al., TIBTEC, Oktober 1986, 262 diskutiert.

Die Applikation der wäßrigen Röntgen- und NMR-Kontrastmittellösungen kann enteral oder parenteral, nämlich oral, rektal, intravenös, intraarteriell, intravasal, intracutan, subcutan (Lymphographie), subarachnoidal (Myelographie) erfolgen, wobei die intravenöse Applikation bevorzugt ist.

Die erfindungsgemäßen Mittel weisen nicht nur eine hohe Stabilität in vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen nicht kovalent gebundenen — an sich giftigen — Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nicht erfolgt.

Insgesamt ist es gelungen, neue Komplexbildner, Metallkomplexe und Metallkomplexsalze zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen und therapeutischen Medizin erschließen. Die Erfindung betrifft daher die oben erläuterten Verbindungen der allgemeinen Formel I, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Mittel, Verfahren zur Herstellung dieser Mittel und die Verwendung dieser Mittel in der Diagnostik und Therapie.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes ohne ihn auf diese

beschränken zu wollen.

Beispiele

Beispiel 1

5

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

a) 1,7-Bis(trifluoracetyl)-1,4,7-triazaheptan

10

In eine Lösung aus 41,14 g (390 mmol) 1,4,7-Triazaheptan in 350 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C und unter Stickstoff 113,3 g (790 mmol) Trifluoressigsäureethylester zugetropft. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, engt im Vakuum ein. Das verbleibende Öl wird aus Hexan kristallisiert.

Ausbeute: 115 g (99,9% d. Th.)

Schmelzpunkt: 68–70°C

15

Elementaranalyse:

ber.: C 32,55; H 3,76; F 38,62; N 14,24;

gef.: C 32,63; H 3,75; F 38,38; N 14,19.

20

b) 1,7-Bis(trifluoracetyl)-4-benzyloxycarbonyl-1,4,7-triazaheptan

In 120 ml Dichlormethan werden 14,75 g (50 mmol) der unter Beispiel 1a) hergestellten Trifluoracetylverbindung sowie 8,3 ml (60 mmol) Triethylamin gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren werden nun 7,5 ml (53 mmol) Chlorameisensäurebenzylester (97%), gelöst in 20 ml Dichlormethan, zugetropft. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, extrahiert die Salze mit destilliertem Wasser, trocknet die Dichlormethanlösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Ether/Hexan.

Ausbeute: 18,40 g (85,7% d. Th.)

Schmelzpunkt: 131–132°C

30

Elementaranalyse:

ber.: C 44,76; H 3,99; F 26,55; N 9,79;

gef.: C 44,87; H 4,03; F 26,62; N 9,61.

c)

35

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-benzyloxycarbonyl-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-tert.-butylester

In 30 ml Ethanol werden 4,29 g (10 mmol) des unter Beispiel 1b) hergestellten Trifluoracetylderivates gelöst und mit 800 mg (20 mmol) Natronlauge in 10 ml destilliertem Wasser versetzt. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, engt bei 40°C Badtemperatur im Vakuum zur Trockne ein, entfernt Wasserreste durch azeotrope Destillation mit Isopropanol und nimmt in 30 ml Dimethylformamid auf. Dann gibt man 6,9 g (50 mmol) Kaliumcarbonat sowie 9,7 g (50 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester dazu und alkyliert das 4-Benzyloxycarbonyl-1,4,7-triazaheptan bei Raumtemperatur über Nacht. Man zieht dann das Dimethylformamid im Ölpumpenvakuum ab, verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Die Titelverbindung wird mit Essigester/Hexan eluiert. Sie wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 6,49 g (93,6% d. Th.)

45

Elementaranalyse:

ber.: C 62,32; H 8,57; N 6,06;

gef.: C 62,41; H 8,66; N 6,01.

50

d) 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-tert.-butylester

In 100 ml Ethanol werden 3,5 g (5 mmol) der unter Beispiel 1c) hergestellten Verbindung gelöst, mit 200 mg Pearlman-Katalysator (Pd 20% auf Aktivkohle) versetzt und bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als weißer Schaum erhalten.

Ausbeute: 2,80 g (99,9% d. Th.)

60

Elementaranalyse:

ber.: C 60,08; H 9,54; N 7,51;

gef.: C 60,02; H 9,62; N 7,56.

e)

65

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-methyl)-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 1d) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 2,17 g (12 mmol) 2-Brompropionsäureethylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan.
Ausbeute: 4,18 g (63,4% d.Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 60,07; H 9,32; N 6,37;

gef.: C 60,18; H 9,40; N 6,31.

f)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-methyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 50 ml Ethanol werden 6,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 1e) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 400 mg (10 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, entfernt Spuren von Wasser durch Kodestillation mit Ethanol und trocknet den Rückstand bei 40°C im Vakuum. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Der verbliebene weiße Rückstand wird in 80 ml feuchtem Ethanol (9 : 1) gelöst und unter Rühren mit der Lösung von 535 mg (10 mmol) Ammonchlorid in 10 ml destilliertem Wasser versetzt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt die löslichen Anteile in Butanol auf und engt nochmals im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Toluol extrahiert. Man engt die organische Lösung im Vakuum zur Trockne ein und erhält die Titelverbindung als Schaum.
Ausbeute: 5,35 g (84,7% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 58,93; H 9,09; N 6,65;

gef.: C 59,01; H 9,16; N 6,60.

g)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-methyl)-decylaminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5,00 g (7,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1f) werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und 1,00 g (8,70 mmol) N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,795 g (8,7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 1,25 g Decylamin (7,91 mmol) in 10 ml Dimethylformamid zu. Man rührt eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5%iger aqu. Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester 20 : 1). Man erhält 5,31 g (87% d. Th.) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 63,86; H 10,20; N 7,27;

gef.: C 63,95; H 10,28; N 7,18.

h) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-methyl)-decylaminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

5 g (6,48 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1g) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 20 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.
Ausbeute: 2,34 g (61% d. Th.) eines glasigen Feststoffes
Wassergehalt: 7,5%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 54,93; H 8,48; N 10,25;

gef.: C 54,85; H 8,55; N 10,17.

i) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-methyl)-decylaminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

5,0 g (9,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1h) werden in 50 ml entionisiertem Wasser gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 1,65 g (4,57 mmol) Gadoliniumoxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von

3 Stunden bei 80°C wird die nun fast klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration wird das erhaltene Filtrat gefriergetrocknet. Ausbeute: 6,48 g (98,2% d. Th.) eines amorphen Pulvers
Wassergehalt: 5,62%

5

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 41,54; H 5,86; N 7,75; Gd 21,75; Na 3,18;
gef.: C 41,48; H 5,80; N 7,69; Gd 21,68; Na 3,11.

j) Eisenkomplex von

10

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-methyl)-decylaminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

2,0 g (3,65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1h) werden in 100 ml entionisiertem Wasser gelöst und bei 80°C portionsweise mit 1,29 g (3,65 mmol) Eisen-III-acetylacetonat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei 80°C wird die nun gelbgefärbte Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und zweimal mit jeweils 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Anschließend wird durch Versalzen der wäßrigen Produktlösung mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration wird das erhaltene Filtrat gefriergetrocknet. Ausbeute: 2,2 g (97,4% d. Th.) eines amorphen Pulvers

15

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 48,32; H 6,81; N 9,02; Fe 8,99; Na 3,70;
gef.: C 48,36; H 6,82; N 9,10; Fe 9,02; Na 3,74.

20

Beispiel 2

25

3,9-Bis(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-benzyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert-butylester

a) 1,7-Bis(Benzyloxycarbonyl)-1,4,7-triazaheptan

In 100 ml Dichlorethan werden 4,87 g (47,2 mmol) 1,4,7-Triazaheptan sowie 5 ml Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung tropft man innerhalb 3 Stunden die Lösung von 15,22 g (94,4 mmol) Cyanameisensäurebenzylester in 200 ml Dichlormethan. Man läßt 2 Tage bei Raumtemperatur nachrühren, engt dann im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in Diethylether auf und wäscht mit Natriumbicarbonatlösung. Die Etherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus wenig Ethanol kristallisiert. Die Titelverbindung kristallisiert in weißen Nadeln. Ausbeute: 11,46 g (65,7% d. Th.)
Schmelzpunkt: 73—75°C

35

Elementaranalyse:
ber.: C 64,67; H 6,78; N 11,31;
gef.: C 64,82; H 6,64; N 11,28.

40

b) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-trifluoracetyl-1,4,7-triazaheptan

In Analogie zu Beispiel 1a) werden 37,14 g (100 mmol) der unter Beispiel 2a) hergestellten Aminoverbindung mit 15,63 g (110 mmol) Trifluoressigsäureethylester in 100 ml Tetrahydrofuran umgesetzt und aufgearbeitet. Die Titelverbindung wird als Öl erhalten. Ausbeute: 43,57 g (93,2% d. Th.)

45

Elementaranalyse:
ber.: C 56,53; H 5,18; F 12,19; N 8,99;
gef.: C 56,60; H 5,24; F 12,14; N 9,04.

50

c) 3,9-Bis(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-trifluoracetyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert-butylester

55

In Analogie zu Beispiel 1d) werden 4,675 g (10 mmol) der unter Beispiel 5f) hergestellten Trifluoracetylverbindung in 100 ml Ethanol mit 0,5 g Pearlman Katalysator (Pd 20%, C) zum 4-Trifluoracetyl-1,4,7-triazaheptan hydriert und aufgearbeitet. Die Aminoverbindung wird dann gemäß Beispiel 1e) in 30 ml Dimethylformamid mit 9,7 g (50 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester in Gegenwart von 6,9 g (50 mmol) Kaliumcarbonat alkylisiert. Die Aufarbeitung und Reinigung der Titelverbindung erfolgt ebenfalls analog 5c). Ausbeute: 5,88 g (89,6% d. Th.)

60

Elementaranalyse:
ber.: C 54,95; H 7,99; F 8,69; N 6,41;
gef.: C 54,90; H 8,05; F 8,62; N 6,36.

65

d) 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-tert.-butylester

In Analogie zu Beispiel 1c) werden 6,57 g (10 mmol) der unter Beispiel 2c) hergestellten Trifluoracetylverbindung in 50 ml Ethanol gelöst und mit 400 mg (10 mmol) Natronlauge verseift. Man engt ein, nimmt die Aminoverbindung in warmem Toluol auf, wäscht mit wenig Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 5,24 g (93,6% d. Th.)

Elementaranalyse: (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 60,08; H 9,54; N 7,51;

gef.: C 60,02; H 9,48; N 7,44.

e)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-benzyl)-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 2d) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 3,0 g (12 mmol) 2-Bromphenylpropionsäureethylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 4,30 g (58,4% d.Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 64,65; H 9,00; N 5,95;

gef.: C 64,62; H 9,07; N 5,90.

f)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-benzyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 50 ml Ethanol werden 7,06 g (10 mmol) der unter Beispiel 2e) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 400 mg (10 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, entfernt Spuren von Wasser durch Kodestillation mit Ethanol und trocknet den Rückstand bei 40°C im Vakuum. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Der verbliebene weiße Rückstand wird in 80 ml feuchtem Ethanol (9 : 1) gelöst und unter Rühren mit der Lösung von 535 mg (10 mmol) Ammonchlorid in 10 ml destilliertem Wasser versetzt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt die löslichen Anteile in Butanol auf und engt nochmals im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Toluol extrahiert. Man engt die organische Lösung im Vakuum zur Trockne ein und erhält die Titelverbindung als Schaum.

Ausbeute: 6,03 g (85,2% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 63,79; H 8,77; N 6,20;

gef.: C 63,68; H 8,83; N 6,26.

g)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-benzyl)-pentylaminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5,00 g (7,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2f) werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und 894 mg (7,77 mmol) N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,603 g (7,77 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 0,62 g Pentylamin (7,06 mmol) in 10 ml Dimethylformamid zu. Man rührt eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5%iger aqu. Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester 20 : 1). Man erhält 4,77 g (87% d. Th.) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 64,92; H 9,34; N 7,21;

gef.: C 64,81; H 9,28; N 7,25.

h) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-benzyl)-pentylaminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

4,50 g (5,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2g) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt

über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 20 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 2,28 g (67% d. Th.) eines glasigen Feststoffes
Wassergehalt: 6,1%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 56,51; H 7,30; N 10,14;

gef.: C 56,61, H 7,22; N 10,03.

i) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-benzyl)-pentylaminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 2,5 g (4,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2h) mit 0,82 g (2,26 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 3,24 g (98,4% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.

Wassergehalt: 6,38%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 42,85; H 4,98; N 7,69; Gd 21,58; Na 3,15;

gef.: C 42,78; H 4,96; N 7,68; Gd 21,52; Na 3,09.

j) Dysprosiumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-benzyl)-pentylaminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

4,0 g (7,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2h) werden in 60 ml entionisiertem Wasser gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 1,35 g (3,62 mmol) Dysprosiumoxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden bei 80°C wird die nun fast klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration wird das erhaltene Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 5,13 g (96,8% d. Th.) eines amorphen Pulvers

Wassergehalt: 7,43%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 42,54; H 4,94; N 7,63; Dy 22,14; Na 3,13;

gef.: C 42,60; H 4,98; N 7,64; Dy 22,19; Na 3,16.

Beispiel 3

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-isopropyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

a) 1,7-Bis(trifluoracetyl)-4-Benzyl-1,4,7-triazaheptan

In 200 ml Dimethylformamid werden 29,52 g (100 mmol) der unter Beispiel 1a) hergestellten Bis(trifluoracetyl)verbindung gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 16,6 g (120 mmol) Kaliumcarbonat sowie 20,53 g (120 mmol) Benzylbromid dazu und rührt über Nacht. Dann verdünnt man mit 500 ml Diethylether, saugt von den Salzen ab, zieht im Vakuum den Ether ab und engt dann im Ölpumpenvakuum auf 50 ml ein. Man verdünnt mit 600 ml Diethylether, gießt auf Eiswasser und nimmt die organische Lösung auf, trocknet sie über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 317,50 g (82,4% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 46,76; H 4,45; F 29,58; N 10,91;

gef.: C 46,83; H 4,51; F 29,50; N 10,87.

b) 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-benzyl-3,6,9-triazaundecandicarbonsäuredi(tert.-butylester

In 300 ml Ethanol werden (38,53 g (100 mmol) des unter 3a) hergestellten Trifluoracetylderivates gelöst und mit 8 g (200 mmol) Natronlauge in 100 ml destilliertem Wasser versetzt. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, engt bei 50°C Badtemperatur im Vakuum zur Trockne ein, entfernt Wasserreste durch azeotrope Destillation mit Isopropanol und nimmt in 300 ml Dimethylformamid auf. Dann gibt man 69 g (500 mmol) Kaliumcarbonat sowie 97 g (500 mmol) Bromessigsäure-tert.-Butylester dazu und alkyliert das 4-Benzyl-1,4,7-triazaheptan bei Raumtemperatur über Nacht. Dann zieht man das Dimethylformamid im Ölpumpenvakuum ab, verteilt den

Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Die Titelverbindung wird mit Essigester/Hexan eluiert. Sie wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 59,85 g (92,1% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 64,69; H 9,15; N 6,47;

gef.: C 64,75; H 9,23; N 6,44.

c) 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-tert.-butylester

In 100 ml Ethanol werden 6,50 g (10 mmol) der unter 3b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 400 mg Pearlman-Katalysator (Pd 20%, C) versetzt und bis zur Aufnahme von 224 ml Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als weißer Schaum erhalten.

Ausbeute: 5,58 g (99,5% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 60,081 H 9,54; N 7,51;

gef.: C 60,17; H 9,60; N 7,57.

d)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-isopropyl)-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 3c) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 2,0 g (12 mmol) 2-Brom-2-isopropylelessigsäureethylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 4,07 g (59,2% d.Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 61,11; H 9,52; N 6,11;

gef.: C 61,03; H 9,60; N 6,17.

e)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-isopropyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 50 ml Ethanol werden 6,88 g (10 mmol) der unter Beispiel 3d) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 400 mg (10 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, entfernt Spuren von Wasser durch Kodestillation mit Ethanol und trocknet den Rückstand bei 40°C im Vakuum. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Der verbliebene weiße Rückstand wird in 80 ml feuchtem Ethanol (9 : 1) gelöst und unter Rühren mit der Lösung von 535 mg (10 mmol) Ammonchlorid in 10 ml destilliertem Wasser versetzt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt die löslichen Anteile in Butanol auf und engt nochmals im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Toluol extrahiert. Man engt die organische Lösung im Vakuum zur Trockne ein und erhält die Titelverbindung aus Hexan.

Ausbeute: 5,53 g (83,8% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 60,07; H 9,32; N 6,37;

gef.: C 60,18; H 9,41; N 6,44.

f)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-isopropyl)-N-morpholinocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (7,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3e) und 660 mg (7,58 mmol) Morpholin werden in 30 ml Toluol gelöst und bei 0°C 2,06 g (8,34 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei 0°C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 15 : 1).

Ausbeute: 5,14 g (93% d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 60,96; H 9,40; N 7,69;

gef.: C 60,87; H 9,51; N 7,60.

g) 3,9-Bis(tert.-carboxymethyl)-6-(2-isopropyl)-N-morpholinocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

5,00 g (6,86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3f) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 20 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.
Ausbeute: 2,59 g (71% d. Th.) eines glasigen Feststoffes
Wassergehalt: 5,3%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 49,99; H 7,19; N 11,11;

gef.: C 49,85; H 7,25; N 11,03.

h) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(tert.-carboxymethyl)-6-(2-isopropyl)-N-morpholinocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 3,0 g (5,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3g) mit 1,07 g (2,97 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 5,48 g (98,4% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.
Wassergehalt: 4,94%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,05; H 4,74; N 8,23; Gd 23,10; Na 3,38;

gef.: C 37,09; H 4,76; N 8,26; Gd 23,12; Na 3,40.

i) Europiumkomplex von

3,9-Bis(tert.-carboxymethyl)-6-(2-isopropyl)-N-morpholinocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

2,5 g (4,95 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3g) werden in 50 ml entionisiertem Wasser gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 0,87 g (2,47 mmol) Europiumoxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden bei 80° C wird die nun fast klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration wird das erhaltene Filtrat gefriergetrocknet.
Ausbeute: 3,25 g (97,5% d. Th.) eines amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,21%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,34; H 4,78; N 8,29; Eu 22,50; Na 3,40;

gef.: C 37,21; H 4,69; N 8,19; Eu 22,24; Na 3,33.

Beispiel 4

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-phenyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

a) 1,7-Bis(phthalimido)-4-benzyl-1,4,7-triazaheptan

In 500 ml Dimethylformamid werden 36,34 g (100 mmol) 1,7-Bis(phthalimido)-1,4,7-triazaheptan [dargestellt nach J. Org. Chem. USSR 23 : 3302 (1987)] gelöst. Dann gibt man 16,6 g (120 mmol) Kaliumcarbonat sowie 20,53 g (120 mmol) Benzylbromid dazu und rührt über Nacht bei 25°C. Man gießt in Eiswasser, saugt das ausgefallene Produkt ab, wäscht mit Wasser nach, nimmt in 1,2-Dichlorethan auf, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als Feststoff erhalten.
Ausbeute: 42,76 g (94,3% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 71,51; H 5,11; N 9,27;

gef.: C 71,40; H 5,18; N 9,38.

b) 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-benzyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 250 ml Hydrazinhydrat werden 22,68 g (50 mmol) der unter 4a) hergestellten Verbindung anteilweise unter Rühren gegeben. Man erwärmt noch 4 Stunden auf 60°C, läßt abkühlen, saugt vom Phthalhydrazid ab, wäscht mit Hydrazinhydrat nach und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Kodestillation mit Isopropanol von Hydrazinresten befreit. Man nimmt das 4-Benzyl-1,4,7-triazaheptan in 150 ml Dimethylformamid auf, gibt

34,5 g (250 mmol) Kaliumcarbonat dazu und schließlich 48,5 g (250 mmol) Bromessigsäure tert.-butylester. Man läßt die Alkylierung über Nacht bei Raumtemperatur laufen. Dann zieht man das Dimethylformamid im Ölpumpenvakuum ab, verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 51,15 g (78,7% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 64,69; H 9,15; N 6,47;

gef.: C 64,60; H 9,20; N 6,53.

c) 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-tert.-butylester

In 200 ml Ethanol werden 13,0 g (20 mmol) der unter 4b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 0,8 g Pearlman-Katalysator (Pd 20%, C) versetzt und bis zur Aufnahme von 448 ml Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 5,52 g (98,7% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 60,08; H 9,54; N 7,51;

gef.: C 60,01; H 9,62; N 7,58.

d) 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-phenyl)-methoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 4c) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 2,22 g (12 mmol) 2-Chlorphenylessigsäuremethylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 4,40 g (62,1% d.Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 62,78; H 8,69; N 5,94;

gef.: C 62,89; H 8,76; N 5,88.

e)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-phenyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 50 ml Ethanol werden 7,08 g (10 mmol) der unter Beispiel 4d) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 400 mg (10 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, entfernt Spuren von Wasser durch Kodestillation mit Ethanol und trocknet den Rückstand bei 40°C im Vakuum. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Der verbliebene weiße Rückstand wird in 80 ml feuchtem Ethanol (9 : 1) gelöst und unter Rühren mit der Lösung von 535 mg (10 mmol) Ammonchlorid in 10 ml destilliertem Wasser versetzt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt die löslichen Anteile in Butanol auf und engt nochmals im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Toluol extrahiert. Man engt die organische Lösung im Vakuum zur Trockne ein und erhält die Titelverbindung als Schaum.

Ausbeute: 5,99 g (86,3% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 62,32; H 8,57; N 6,06;

gef.: C 62,40; H 8,65; N 6,02.

f)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-phenyl)-(6'-hydroxyhexyl)-aminocarboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (7,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4e) und 845 mg (7,21 mmol) 6-Aminohexan-1-ol werden in 30 ml Toluol gelöst und bei 0°C 1,96 g (7,93 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei 0 °C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Hexan/Isopropanol = 20 : 1). Man erhält 4,52 g (79% d. Th.) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 63,61; H 9,15; N 7,06;

gef.: C 63,75; H 9,27; N 6,95.

g) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-phenyl)-(6'-hydroxyhexyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

4 g (5,04 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4f) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 16 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.
Ausbeute: 2,22 g (73% d. Th.) eines glasigen Feststoffes
Wassergehalt: 5,8%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 54,92; H 7,09; N 9,85;

gef.: C 54,87; H 7,18; N 9,77.

h) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-phenyl)-(6'-hydroxyhexyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 4,2 g (7,38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4g) mit 1,33 g (3,69 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 5,40 g (98,4% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.
Wassergehalt: 7,56%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 41,93; H 4,87; N 7,52; Gd 21,11; Na 3,091;

gef.: C 42,01; H 4,92; N 7,54; Gd 21,20; Na 3,12.

i) Mangankomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-phenyl)-(6'-hydroxyhexyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natriumsalz

3,0 g (5,27 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4g) werden in 100 ml entionisiertem Wasser gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 0,60 g (5,27 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden bei 80°C wird die nun fast klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration wird das erhaltene Filtrat gefriergetrocknet.
Ausbeute: 3,43 g (97,8% d. Th.) eines amorphen Pulvers
Wassergehalt: 5,68%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 46,92; H 5,45; N 8,42; Mn 8,26; Na 6,91;

gef.: C 46,90; H 5,42; N 8,40; Mn 8,23; Na 6,87.

Beispiel 5

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-methoxyphenyl)]-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

a) 2-Brom-2-(4-methoxyphenyl)-essigsäuremethylester

In eine Mischung aus 18,46 g (100 mmol) 2-(4-Methoxyphenyl)-essigsäurechlorid und 1,24 g (40 mmol) rotem Phosphor werden unter intensivem Rühren 27,01 g (169 mmol) Brom so zugesetzt, daß die Bromfärbung laufend verschwindet. Nachdem etwa die Hälfte der Brommenge zugegeben ist, erwärmt man noch 3 Stunden bei 40°C. In die abgekühlte Lösung tropft man dann 4,49 g (140 mmol) Methanol dazu, läßt eine Stunde nachrühren, verdünnt mit 100 ml Dichlormethan, tropft die Lösung unter intensivem Rühren in Eiswasser, trennt die organische Phase ab, wäscht mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch Destillation im Kugelrohr im Ölpumpenvakuum gereinigt.
Ausbeute: 19,59 g (75,6% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 46,36; H 4,28; Br 30,84,

gef.: C 46,42; H 4,35; Br 30,78.

b)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-methoxyphenyl)]-methoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 1d) hergestellten Aminoverbindung

gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 3,11 g (12 mmol) 2-Brom-2-(4-Methoxyphenyl)essigsäuremethylester) dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 5,50 g (74,6% d.Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 61,85; H 8,60; N 5,69;

gef.: C 61,78; H 8,66; N 5,75.

c)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-methoxyphenyl)]-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 50 ml Ethanol werden 7,38 g (10 mmol) der unter Beispiel 5b) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 400 mg (10 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, entfernt Spuren von Wasser durch Kodestillation mit Ethanol und trocknet den Rückstand bei 40°C im Vakuum. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Der verbliebene weiße Rückstand wird in 80 ml feuchtem Ethanol (9 : 1) gelöst und unter Rühren mit der Lösung von 535 mg (10 mmol) Ammonchlorid in 10 ml destilliertem Wasser versetzt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt die löslichen Anteile in Butanol auf und engt nochmals im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Toluol extrahiert. Man engt die organische Lösung im Vakuum zur Trockne ein und erhält die Titelverbindung als Schaum.

Ausbeute: 6,39 g (88,3% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 61,39; H 8,49; N 5,80;

gef.: C 61,31; H 8,56; N 5,74.

d)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-methoxyphenyl)]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (6,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5c) werden in 30 ml wasserfreiem Benzol gelöst und bei 0°C 1,75 g (13,82 mmol) Oxalsäuredichlorid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 0°C und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Man löst den Rückstand in 30 ml Benzol und dampft erneut zur Trockne ein. Bei 0°C leitet man unter starkem Rühren Ammoniakgas in die Lösung ein (30 Minuten). Man wäscht die Lösung 2 mal mit jeweils 50 ml 5%iger aqu. Sodalösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Isopropanol = 10 : 10 : 1)

Ausbeute: 3,95 g (79% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 61,47; H 8,64; N 7,75;

gef.: C 61,58; H 8,75; N 7,61.

e) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(4-methoxyphenyl)]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

3,5 g (4,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5d) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 15 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 1,60 g (63% d. Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 5,0%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 50,60; H 6,07; N 11,24;

gef.: C 50,70; H 6,15; N 11,13.

f) Gadolinium-Komplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(4-methoxyphenyl)]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 2,8 g (5,61 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5e) mit 1,01 g (2,80 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 3,74 g (99,0% d. Th.) der Titelverbindung als amor-

phes Pulver.
Wassergehalt: 7,49%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 37,38; H 3,88; N 8,30; Gd 23,31; Na 3,41;
gef.: C 37,31; H 3,84; N 8,28; Gd 23,28; Na 3,39.

5

g) Mangankomplex von
3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(4-methoxyphenyl)]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natrium-
salz

10

In Analogie zu Beispiel 4i) liefert die Umsetzung von 1,8 g (3,61 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5e) mit
0,41 g (3,61 mmol) Mangan-II-carbonat nach Gefriertrocknung 2,09 g (97,6% d. Th.) der Titelverbindung als
amorphes Pulver.
Wassergehalt: 4,72%

15

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 42,37; H 4,40; N 9,41; Mn 9,23; Na 7,72;
gef.: C 42,40; H 4,44; N 9,43; Mn 9,25; Na 7,74.

20

Beispiel 6

3,9-Bis(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-ethoxybenzyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-
tert-butylester

25

2-Brom-3-(4-ethoxyphenyl)-propionsäureethylester

a) 3-(4-Ethoxyphenyl)-propionsäure

In 45 ml (225,0 mmol) 5 N Natronlauge werden 16,62 g (100 mmol) 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure unter
Rühren und Abdeckung mit Argon gelöst und man tropft 15,73 g (100 mmol), (98%) Diethylsulfat so rasch zu,
daß die Temperatur 40°C nicht übersteigt (Wasserkühlung). Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten auf
100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen extrahiert man mit Diethylether, säuert dann mit Schwefelsäure auf einen
pH-Wert von 4 an und nimmt die ausgefallene Verbindung in Ether auf. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird
im Vakuum zur Trockne eingengt. Die Titelverbindung wird als Feststoff erhalten.
Ausbeute: 15,21 g (78,3% d. Th.)

30

35

Elementaranalyse:
ber.: C 68,02; H 7,26;
gef.: C 68,13 H 7,34.

40

b) 2-Brom-3-(4-ethoxyphenyl)-propionsäureethylester

Zu 9,71 g (50 mmol) der unter 6a) hergestellten Säure in 50 ml 1,2-Dichlorethan gibt man einen Tropfen
Dimethylformamid. Dann erwärmt man auf 80°C und tropft 5,0 ml (68,6 mmol) Thionylchlorid dazu. Es erfolgt
lebhaft Gasentwicklung. Nach beendeter Zugabe kocht man noch eine Stunde am Rückfluß, engt dann im
Vakuum zur Trockne ein und gibt zu dem Säurechlorid 0,62 g (20 mmol) roten Phosphor. Dann tropft man unter
Rühren 13,6 g (85 mmol) Brom so rasch zu, daß die Bromfärbung gerade noch verschwindet. Wenn etwa die
halbe Brommenge zugegeben ist, erwärmt man auf 40°C und hält die Temperatur noch drei Stunden. Man kühlt
auf Raumtemperatur und tropft dann 3,22 g (70 mmol) Ethanol in 20 ml Dichlormethan dazu. Nach einer Stunde
verdünnt man mit 200 ml Dichlormethan, gießt auf Eiswasser, trennt die organische Lösung ab, wäscht mit
gesättigter Natriumbicarbonatlösung und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird durch
Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Hexan. Die
Titelverbindung wird als Sirup erhalten.
Ausbeute: 11,57 g (76,8% d. Th.)

45

50

55

Elementaranalyse:
ber.: C 51,84; H 5,69; Br 26,53;
gef.: C 51,77; H 5,74; Br 26,59.

60

c)

3,9-Bis(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-ethoxybenzyl)-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-
di-tert-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 1d) hergestellten Aminoverbindung
gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 3,61 g (12 mmol) 2-Brom-
2-(4-ethoxybenzyl)-essigsäureethylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert
mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und

65

gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 4,95 g (63,4% d.Th.)

5 Elementaranalyse:

ber.: C 63,13 H 8,92; N 5,39;

gef.: C 63,07; H 8,89; N 5,44.

d)

10 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-ethoxybenzyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 50 ml Ethanol werden 7,80 g (10 mmol) der unter Beispiel 6c) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 400 mg (10 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, entfernt Spuren von Wasser durch Kodestillation mit Ethanol und trocknet den Rückstand bei 40°C im Vakuum. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Der verbliebene weiße Rückstand wird in 80 ml feuchtem Ethanol (9 : 1) gelöst und unter Rühren mit der Lösung von 535 mg (10 mmol) Ammonchlorid in 10 ml destilliertem Wasser versetzt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt die löslichen Anteile in Butanol auf und engt nochmals im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Toluol extrahiert. Man engt die organische Lösung im Vakuum zur Trockne ein und erhält die Titelverbindung als Schaum. Ausbeute: 6,47 g (86,1% d. Th.)

Elementaranalyse:

25 ber.: C 62,29; H 8,71; N 5,59;

gef.: C 62,36; H 8,77; N 5,57.

e)

30 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-ethoxybenzyl)]-aminocarboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (6,65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6d) werden in 30 ml wasserfreiem Benzol gelöst und bei 0°C 1,69 g (13,30 mmol) Oxalsäuredichlorid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 0°C und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Man löst den Rückstand in 30 ml Benzol und dampft erneut zur Trockne ein. Bei 0°C leitet man unter starkem Rühren Ammoniakgas in die Lösung ein (30 Minuten). Man wäscht die Lösung 2 mal mit jeweils 50 ml 5%iger aqu. Sodalösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Isopropanol = 10 : 10 : 1) Ausbeute: 4,05 g (81% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

40 ber.: C 62,38; H 8,86; N 7,46;

gef.: C 62,45; H 8,78; N 7,35.

45 f) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(4-ethoxybenzyl)-aminocarboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

4,00 g (5,32 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 6e) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 15 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Ausbeute: 1,90 g (64% d. Th.) eines glasigen Feststoffes Wassergehalt: 5,7%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 52,47; H 6,51; N 10,64;

gef.: C 52,38; H 6,60; N 10,58.

g) Gadoliniumkomplex von

60 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(4-ethoxybenzyl)-aminocarboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natrium-salz

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 1,9 g (3,60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6f) mit 0,65 g (1,80 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 2,41 g (95,5% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver. Wassergehalt: 8,18%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
 ber.: C 39,31; H 4,30; N 7,97; Gd 22,98; Na 3,27;
 gef.: C 39,28; H 4,26; N 7,95; Gd 22,32; Na 3,25.

h) Europiumkomplex von
 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(4-ethoxybenzyl)-aminocarboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natrium-
 salz

In Analogie zu Beispiel 3i) liefert die Umsetzung von 1,2 g (2,27 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6f) mit
 0,40 g (1,14 mmol) Europiumoxid nach Gefriertrocknung 1,52 g (96,6% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes
 Pulver.
 Wassergehalt: 7,45%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
 ber.: C 39,61; H 4,34; N 8,03; Eu 21,79; Na 3,30;
 gef.: C 39,62; H 4,32; N 7,99; Eu 21,78; Na 3,32.

Beispiel 7

3,9-Bis(tert.
 -butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(pyrid-2-yl)]-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester
 a) 2-Brom-2-(pyrid-2-yl)-essigsäureethylester

In 50 ml Tetrachlorkohlenstoff werden 16,52 g (100 mmol) 2-Pyridylessigsäureethylester gelöst. Man kühlt auf
 0°C und tropft dann innerhalb 30 Minuten 15,98 g (100 mmol) Brom, in 15 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, dazu.
 Dann läßt man eine Stunde bei 25°C nachreagieren. Die Bromfärbung verschwindet. Man engt im Vakuum ein
 und erhält das Hydrobromid der Titelverbindung. Die freie Verbindung wird durch Etherextraktion aus der
 wäßrigen Lösung nach Zugabe von Natriumbicarbonat erhalten.
 Ausbeute: 22,80 g (93,4% d. Th.)

Elementaranalyse:
 ber.: C 44,29; H 4,13; Br 32,74; N 5,74;
 gef.: C 44,22; H 4,18; Br 32,81; N 5,68.

b)
 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(pyrid-2-yl)]-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-
 tert.-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 1d) hergestellten Aminoverbindung
 gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 2,93 g (12 mmol) 2-Brom-
 2-(pyrid-2-yl)-essigsäureethylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit
 Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt
 die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/
 Hexan.
 Ausbeute: 5,11 g (69,2% d.Th.)

Elementaranalyse:
 ber.: C 60,14; H 8,46; N 7,58;
 gef.: C 60,21; H 8,55; N 7,66.

c)
 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(pyrid-2-yl)]-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butyle-
 ster

In 50 ml Ethanol werden 7,39 g (10 mmol) der unter Beispiel 7b) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt
 dann die Lösung von 400 mg (10 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden
 bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur
 Trockne ein, entfernt Spuren von Wasser durch Kodestillation mit Ethanol und trocknet den Rückstand bei 40°C
 im Vakuum. Die Titelverbindung wird als weißes Pulver erhalten. Der verbliebene weiße Rückstand wird in
 80 ml feuchtem Ethanol (9 : 1) gelöst und unter Rühren mit der Lösung von 535 mg (10 mmol) Ammonchlorid in
 10 ml destilliertem Wasser versetzt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt die löslichen Anteile in
 Butanol auf und engt nochmals im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Toluol extrahiert. Man engt
 die organische Lösung im Vakuum zur Trockne ein und erhält die Titelverbindung als Schaum.
 Ausbeute: 5,96 g (87,6% d. Th.)

Elementaranalyse:
 ber.: C 61,74; H 6,59; N 6,17;

gef.: C 61,66; H 6,65; N 6,24.

d)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(pyridyl-2-yl)]-(4-carboxybutyl)aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (7,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7c) und 0,74 g (7,34 mmol) Triethylamin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Bei -10°C tropft man eine Lösung aus 1,11 g (8,1 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 10 ml Methylenchlorid innerhalb 5 Minuten zu und rührt 20 Minuten bei -10°C . Man kühlt die Lösung auf -15°C ab und tropft eine Lösung aus 0,86 g (7,34 mmol) 5-Aminopentansäure und 2,23 g (22,0 mmol) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid innerhalb 10 Minuten zu und rührt 30 Minuten bei -15°C , anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 2 mal mit je 100 ml 10%iger aqu. Ammoniumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1).

Ausbeute: 4,60 g (79% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:
ber.: C 60,51; H 8,50; N 8,82;
gef.: C 60,63; H 8,60; N 8,71.

e) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(pyridyl-2-yl)]-(4-carboxybutyl)aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

4,50 g (5,67 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 7d) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 20 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H^+ -Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 2,07 g (59% d. Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 8,1%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 50,61; H 6,19; N 12,30;
gef.: C 50,50; H 6,27 N 12,36.

f) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(pyridyl-2-yl)]-(4-carboxybutyl)aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 2,3 g (4,04 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7e) mit 0,73 g (2,02 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 3,05 g (98,4% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.

Wassergehalt: 5,54%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 37,55; H 3,94; N 9,12; Gd 20,48; Na 5,99;
gef.: C 37,51; H 3,88; N 9,10; Gd 20,46; Na 5,97.

g) Eisenkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(pyridyl-2-yl)]-(4-carboxybutyl)aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1j) liefert die Umsetzung von 1,42 g (2,49 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7e) mit 0,88 g (2,49 mmol) Eisen-III-acetylacetonat nach Gefriertrocknung 1,59 g (96,0% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.

Wassergehalt: 6,21%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 43,26; H 4,54; N 10,51; Fe 8,38; Na 6,90;
gef.: C 43,25; H 4,51; N 10,48; Fe 8,36; Na 6,88.

Beispiel 8

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(2,5-dioxahexyl)]-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

a) 4,7-Dioxaoctansäurebenzylester

In 100 ml getrocknetem Ethylenglycolmonomethylether werden 1,15 g (50,0 mmol) Natrium gelöst. Dann tropft man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 5,01 g (50 mmol) frisch destillierten Acrylsäureethylester, gelöst in 15 ml trockenem Diethylether bei 0°C, dazu. Man läßt 1 Stunde bei der tiefen Temperatur nachrühren, gibt dann 5 ml Wasser dazu und erwärmt 2 Stunden auf 60°C um den Ester zu verseifen. Man engt im Vakuum auf 30 ml ein, verdünnt mit 100 ml Wasser, ethert die Lösung aus und stellt dann die wäßrige Phase mit Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 4 ein. Man nimmt die ausgeschiedene Verbindung in Diethylether auf, trocknet die Lösung über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als Sirup erhalten.

Ausbeute: 6,11 g (82,5% d. Th.)

Elementaranalyse:
ber.: C 48,64; H 8,16;
gef.: C 48,71; H 8,23.

b) 2-Brom-4,7-dioxaoctansäurebenzylester

Zu 7,41 g (50 mmol) der unter Beispiel 8a) hergestellten Säure in 50 ml 1,2-Dichlorethan gibt man einen Tropfen Dimethylformamid. Dann erwärmt man auf 80°C und tropft 5,0 ml (68,6 mmol) Thionylchlorid dazu. Es erfolgt lebhaft Gasentwicklung. Nach beendeter Zugabe kocht man noch eine Stunde am Rückfluß und engt dann im Vakuum zur Trockne ein. Zu dem Säurechlorid gibt man 0,62 g (20 mmol) roten Phosphor und tropft dann unter Rühren 13,6 g (85 mmol) Brom so rasch zu, daß die Bromfärbung gerade noch verschwindet. Wenn etwa die halbe Brommenge zugegeben ist, erwärmt man auf 40°C und hält diese Temperatur noch drei Stunden. Man kühlt auf Raumtemperatur und tropft dann die Mischung aus 7,57 g (70 mmol) Benzylalkohol und 7,08 g (70 mmol) trockenem Triethylamin in 20 ml Dichlormethan dazu. Nach 1 Stunde verdünnt man mit 200 ml Dichlormethan, gießt auf Eiswasser und trennt die organische Lösung ab. Man wäscht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Hexan. Die Titelverbindung wird als Sirup erhalten.

Ausbeute: 12,43 g (78,4% d. Th.)

Elementaranalyse:
ber.: C 49,23; H 5,40; Br 25,19;
gef.: C 49,30; H 5,46; Br 25,10.

c)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(2,5-dioxahexyl)]-benzyloxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 1d) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 3,81 g (12 mmol) 2-Brom-4,7-dioxaoctansäurebenzylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 5,20 g (65,2% d. Th.)

Elementaranalyse:
ber.: C 61,79; H 8,85; N 5,27;
gef.: C 61,87; H 8,92; N 5,22.

d)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(2,5-dioxahexyl)]-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 100 ml Ethanol werden 7,97 g (10 mmol) des unter 8c) hergestellten Benzylesters gelöst und mit 0,4 g Pearlman-Katalysator (Pd 20%, C) versetzt. Man hydriert bis zur Aufnahme von 224 ml Wasserstoff, saugt dann vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut aus und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Das Produkt wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 6,87 g (97,3% d. Th.)

Elementaranalyse:
ber.: C 57,85; H 9,00; N 5,95;
gef.: C 57,91; H 9,11; N 6,01.

e)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(2,5-dioxahexyl)]-(2-hydroxyethyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (7,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8d) und 476 mg (7,08 mmol) Ethanolamin werden in 30 ml Toluol gelöst und bei 0°C 1,93 g (7,79 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei 0°C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 15 : 1).

Ausbeute: 4,93 g (93% d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 57,73; H 9,15; N 7,48;

gef.: C 57,61; H 9,23; N 7,35.

f)

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(2,5-dioxahexyl)]-(2-hydroxyethyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

4,5 g (6,01 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 8f) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 20 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 2,50 g (72% d. Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 9,1%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 45,80; H 6,92; N 10,68;

gef.: C 45,93; H 6,84; N 10,75.

g) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(2,5-dioxahexyl)]-(2-hydroxyethyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 3,6 g (6,86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8f) mit 1,24 g (3,43 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 4,75 g (99,1% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.

Wassergehalt: 6,14%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 34,28; H 4,60; N 8,00; Gd 22,44; Na 3,28;

gef.: C 34,27; H 4,56; N 7,98; Gd 22,42; Na 3,26.

h) Ytterbiumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(2,5-dioxahexyl)]-(2-hydroxyethyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

1,6 g (3,05 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8f) werden in 100 ml entionisiertem Wasser gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 0,60 g (1,52 mmol) Ytterbiumoxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden bei 800 C wird die nun fast klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration wird das erhaltene Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 2,08 g (95,4% d. Th.) eines amorphen Pulvers

Wassergehalt: 7,66%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 33,53; H 4,50; N 7,82; Yb 24,15; Na 3,21;

gef.: C 33,55; H 4,53; N 7,86; Yb 24,20; Na 3,23.

Beispiel 9

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-hydroxymethyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

a) 3-Benzoyloxy-2-brom-propionsäuremethylester

In 200 ml 2,5 N Schwefelsäure werden 40,3 g (339 mmol) Kaliumbromid gelöst. Dazu gibt man 19,52 g (100 mmol) 3-Benzoyloxy-serin, kühlt auf 0°C und fügt im Verlauf von einer Stunde 10,6 g (154 mmol) Natriumnitrit starkem Rühren hinzu. Man läßt noch eine Stunde bei 0°C und eine weitere bei 25°C rühren. Dann extrahiert man mit Ether, wäscht die Lösung mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und verestert die Carbonsäure durch anteilige Zugabe einer etherischen Diazomethanlösung bis zum erkennbaren Ende der

Reaktion (Färbung, DC-Kontrolle). Die Lösung wird im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ether und Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Sie wird als Öl erhalten.

Ausbeute: 22,97 g (84,1% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 48,37; H 4,80; Br 29,26;

gef.: C 48,30; H 4,86; Br 29,33.

b)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(benzyloxymethyl)]-ethoxy-carbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 1d) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 3,28 g (12 mmol) 2-Brom-3-benzyloxypropionsäurebenzylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 5,09 g (67,1% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 63,39; H 7,85; N 5,54;

gef.: C 63,51; H 7,90; N 5,59.

c)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-hydroxymethyl)-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

In 100 ml Ethanol werden 7,52 g (10 mmol) des unter 9b) hergestellten Benzylethers gelöst und mit 0,4 g Pearlman-Katalysator (Pd 20%, C) versetzt. Man hydriert bis zur Aufnahme von 224 ml Wasserstoff, saugt dann vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Das Produkt wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 5,71 g (88,1% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 57,48; H 8,87; N 6,49;

gef.: C 57,60; H 8,98; N 6,59.

d)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-hydroxymethyl)-(2,2-dimethyl-6-hydroxy-1,3-dioxepan-5-yl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (7,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9c) und 781 mg (7,72 mmol) Triethylamin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Bei -10°C tropft man eine Lösung aus 1,16 g (8,5 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 10 ml Methylenchlorid innerhalb 5 Minuten zu und rührt 20 Minuten bei -10°C . Man kühlt die Lösung auf -15°C ab und tropft eine Lösung aus 1,24 g (7,72 mmol) 5-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-6-ol und 2,12 g (21 mmol) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid innerhalb 10 Minuten zu und rührt 30 Minuten bei -15°C , anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 2 mal mit je 100 ml 10%iger aqu. Ammoniumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1).

Ausbeute: 4,50 g (79% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 57,70; H 8,92; N 7,08;

gef.: C 57,60; H 9,05; N 7,15.

e)

3,9-Bis(carbonylmethyl)-6-(2-hydroxymethyl)-[1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydroxypropyl]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

4 g (5,06 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 9d) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 20 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H^{+} -Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 1,76 g (61% d. Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 7,5%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 43,34; H 6,51; N 10,64;

5 gef.: C 43,25; H 6,65; N 10,51.

f) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carbonylmethyl)-6-(2-hydroxymethyl)-[1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydroxypropyl]-aminocarbonylmethyl-
3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

10

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 4,10 g (7,78 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9e) mit 1,41 g (3,89 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 5,18 g (94,8% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.

Wassergehalt: 9,53%

15

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 32,48; H 4,30; N 7,97; Gd 22,38; Na 3,27;

gef.: C 32,51; H 4,32; N 7,99; Gd 22,42; Na 3,30.

g) Mangankomplex von

3,9-Bis(carbonylmethyl)-6-(2-hydroxymethyl)-[1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydroxypropyl]-aminocarbonylmethyl-
3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natriumsalz

20

25 In Analogie zu Beispiel 4i) liefert die Umsetzung von 3,30 g (6,26 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9e) mit 0,72 g (6,26 mmol) Mangan-II-carbonat nach Gefriertrocknung 3,71 g (95,3% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.

Wassergehalt: 8,83%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

30

ber.: C 36,61; H 4,85; N 8,99; Mn 8,81; Na 7,38;

gef.: C 36,58; H 4,82; N 8,96; Mn 8,79; Na 7,36.

Beispiel 10

35 3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-benzyloxycarbonylamino)-butyl]-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

a)

40

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-brom)-butyl]-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

45 In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 1d) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 3,62 g (12 mmol) 2,6-Dibromhexansäureethylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/ Hexan. Ausbeute: 4,90 g (62,7% d. Th.)

Elementaranalyse:

50

ber.: C 55,38; H 8,52; Br 10,23; N 5,38;

gef.: C 55,48; H 8,59; Br 10,34; N 5,31.

b)

55

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-benzyloxycarbonylamino)-butyl]-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

60 In 50 ml Nitromethan werden 7,81 g (10 mmol) der unter Beispiel 10a) hergestellten Verbindung gelöst und mit 1,56 (10,4 mmol) Silbercyanat versetzt. Man rührt unter Feuchtigkeitsausschluß 70 Stunden bei Raumtemperatur. Dann versetzt man mit 1,62 g (15 mmol) Benzylalkohol und läßt weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Dann verdünnt man mit 200 ml Diethylether, filtriert vom Silbersalz ab, engt die Lösung im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Hexan. Die Titelverbindung wird als amorpher Schaum erhalten. Ausbeute: 5,84 g (68,6% d. Th.)

Elementaranalyse:

65

ber.: C 62,10; H 8,76; N 6,58;

gef.: C 62,23; H 8,83; N 6,67.

c)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-benzyloxycarbonylamino)butyl]aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (6,65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b) werden in 30 ml wasserfreiem Benzol gelöst und bei 0° C 5
1,54 g (12,15 mmol) Oxalsäuredichlorid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 0° C und dampft anschließend im
Vakuum zur Trockne ein. Man löst den Rückstand in 30 ml Benzol und dampft erneut zur Trockne ein. Bei 0° C
leitet man unter starkem Rühren Ammoniakgas in die Lösung ein (30 Minuten). Man wäscht die Lösung 2 mal
mit jeweils 50 ml 5%iger aqu. Sodalösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im
Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/
Hexan/Isopropanol = 10 : 10 : 1) 10
Ausbeute: 4,2 g (84% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 61,37; H 8,71; N 8,52;

gef.: C 61,25; H 8,80; N 8,43.

15

d)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-amino)-butyl]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

20

4,0 g (4,87 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10c) werden in 100 ml Isopropanol gelöst und 2 g Palladi-
um-Katalysator (10% Pd auf Kohle) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird vom
Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel
chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 25 : 1). 25
Ausbeute: 3,05 g (91% d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 59,36; H 9,52; N 10,18;

gef.: C 59,27; H 9,61; N 10,27.

30

e) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(4-amino)-butyl]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

3,0 g (4,36 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 10d) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über
Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an 35
Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen
werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 20 ml
sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom
Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.
Ausbeute: 1,23 g (57% d. Th.) eines glasigen Feststoffes 40
Wassergehalt: 6,7%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 46,64; H 7,18; N 15,11;

gef.: C 46,60; H 7,09; N 15,00.

45

f) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[2-(4-amino)-butyl]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natrium-
salz

50

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 2,7 g (5,82 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e)
mit 1,05 g (2,91 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 3,54 g (95,3% d. Th.) der Titelverbindung als
amorphes Pulver.
Wassergehalt: 6,48% 55

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 33,80; H 4,57; Gd 24,58; N 10,95; Na 3,59;

gef.: C 33,78; H 4,55; Gd 24,52; N 10,93; Na 3,56.

55

g) Eisenkomplex von

60

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[2-(4-benzyloxycarbonylamino)-butyl]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-tria-
zaundecandisäure-di-tert.-butylester-mono-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1j) liefert die Umsetzung von 1,5 g (3,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e)
mit 1,14 g (3,23 mmol) Eisen-II-acetylacetonat nach Gefriertrocknung 1,70 g (98,4% d. Th.) der Titelverbindung 65
als amorphes Pulver.
Wassergehalt: 7,31%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
 ber.: C 40,16; H 5,43; N 13,01; Fe 10,37; Na 4,27;
 gef.: C 40,10; H 5,39; N 12,98; Fe 10,35 Na 4,25.

5

Beispiel 11

3,9-Bis(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert-butylester

a)

10 3,9-Bis(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-benzyloxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert-butylester

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,60 g (10 mmol) der unter Beispiel 1d) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Dann gibt man bei Raumtemperatur 1,66 g (12 mmol) Kaliumcarbonat sowie 2,58 g (12 mmol) 2-Bromesigsäurebenzylester dazu und rührt über Nacht. Man gießt dann auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt im Vakuum zur Trockne ein und gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Hexan. Ausbeute: 6,32 g (89,3% d. Th.)

Elementaranalyse:

20 ber.: C 64,65; H 9,00; N 5,95;
 gef.: C 64,62; H 9,07; N 5,90.

b) 3,9-Bis(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-carboxy-methyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert-butylester

25 In 100 ml Ethanol werden 7,08 g (10 mmol) des unter 11a) hergestellten Benzylesters gelöst und mit 0,4 g Pearlman-Katalysator (Pd 20%, C) versetzt. Man hydriert bis zur Aufnahme von 224 ml Wasserstoff, saugt vorn Katalysator ab, wäscht gut mit Ethanol nach und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Das Produkt wird als Schaum erhalten, der aus Ether/Hexan kristallisierte. Ausbeute: 6,87 g (97,3. % d. Th.)

30 Schmelzpunkt: 73—75°C

Elementaranalyse:

ber.: C 57,85; H 9,00; N 5,95;
 gef.: C 57,91; H 9,11; N 6,01.

35

c)

3,9-Bis(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-(2-aminoethyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert-butylester

40 5,00 g (8,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b) werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und 1,02 g (8,90 mol) N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,84 g (8,90 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 2,67 g 1,2 Diaminoethan (44,5 mmol) in 50 ml Dimethylformamid zu. Man rührt eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5 %iger aqu. Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 15 : 1). Man erhält 2,83 g (53 % d. Th.) eines farblosen Öls.

50

Elementaranalyse:

ber.: C 58,25; H 9,32; N 10,61;
 gef.: C 58,17; H 9,25; N 10,55.

55 d) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-aminoethyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

2,60 g (3,94 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 11c) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 15 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 1,29 g (57% d. Th.) eines glasigen Feststoffes
 Wassergehalt: 7,9%

65

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 44,13; H 6,71; N 16,08;
 gef.: C 40,25; H 6,63; N 16,18.

e) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-aminoethyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 1,20 g (2,75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11d) mit 0,50 g (1,37 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 1,64 g (97,8% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver. 5
Wassergehalt: 7,93%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 31,42; H 4,12; Gd 25,71; N 11,45; Na 3,76;

gef.: C 31,46; H 4,14; Gd 25,74; N 11,48; Na 3,80. 10

f) Ytterbiumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-aminoethyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz 15

In Analogie zu Beispiel 8h) liefert die Umsetzung von 1,0 g (2,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11d) mit 0,45 g (1,15 mmol) Ytterbiumoxid nach Gefriertrocknung 1,40 g (97,5% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver. 20
Wassergehalt: 8,06%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 30,63; H 4,02; N 11,16; Na 3,66; Yb 27,58;

gef.: C 30,59; H 4,00; N 11,13; Na 3,61; Yb 27,51. 25

g) Europiumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(2-aminoethyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz 25

In Analogie zu Beispiel 3i) liefert die Umsetzung von 1,0 g (2,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11 d) mit 0,40 g (1,15 mmol) Europiumoxid nach Gefriertrocknung 1,36 g (98,0% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver. 30
Wassergehalt: 8,02%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 31,69; H 4,16; N 11,55; Eu 25,06; Na 3,79;

gef.: C 31,66; H 4,10; N 11,51; Eu 25,01; Na 3,72. 35

Beispiel 12

a)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(3-oxa-5-aminopentyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure- 40
di-tert.-butylester

5,00 g (8,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b) werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und 1,02 g (8,90 mmol) N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,84 g (8,90 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt 45
aus 0°C ab und tropft innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 2,67 g 1,5 Diamino-3-oxa-pentan (44,5 mmol) in 50 ml Dimethylformamid zu. Man rührt eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5%iger aqu. Soda-Lösung. 50
Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester 20 : 1). Man erhält 2,79 g (49% d. Th.) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 58,01; H 9,31; N 9,95;

gef.: C 57,90; H 9,41; N 9,87. 55

b) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(3-oxa-5-aminopentyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

2,60 g (3,69 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 1 g) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über 60
Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 20 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein. 65
Ausbeute: 1,11 g (57% d. Th.) eines glasigen Feststoffes
Wassergehalt: 8,9%

Elementaranalyse:

ber.: C 45,09; H 6,94; N 14,61;

gef.: C 45,17; H 6,86; N 14,55.

c) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(3-oxa-5-aminopentyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 1i) liefert die Umsetzung von 2,4 g (5,00 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b) mit 0,90 g (2,50 mmol) Gadoliniumoxid nach Gefriertrocknung 3,23 g (98,6% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.

Wassergehalt: 6,47%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 32,97; H 4,46; N 10,68; Gd 23,98; Na 3,51;

gef.: C 32,91; H 4,44; N 10,63; Gd 23,92; Na 3,48.

d) Dysprosiumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(3-oxa-5-aminopentyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

In Analogie zu Beispiel 2j) liefert die Umsetzung von 1,8 g (3,75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b) mit 0,70 g (1,87 mmol) Dysprosiumoxid nach Gefriertrocknung 2,40 g (96,8% d. Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver.

Wassergehalt: 7,13%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 32,71; H 4,42; N 10,60; Dy 24,59; Na 3,48;

gef.: C 32,68; H 4,39; N 10,57; Dy 24,55; Na 3,41.

Beispiel 13

a)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-bis(octadecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (8,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b) und 4,22 g (8,09 mmol) Bisoctadecylamin werden in 30 ml Toluol gelöst und bei 0 °C 2,20 g (8,9 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei 0 °C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 20 : 10 : 1). Ausbeute: 7,99 g (88% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 70,67; H 11,50; N 4,99;

gef.: C 70,78; H 11,60; N 4,83.

b) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-bis(octadecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

5 g (4,46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13a) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/ Ethanol/33%ige aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 5 : 0,5). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in einer Mischung aus 80 ml Ethanol/20 ml Wasser/30 ml Chloroform gelöst. Man gibt 20 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 30 Minuten. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 2,67 g (65% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes

Wassergehalt: 2,7%

Elementaranalyse:

ber.: C 67,11; H 10,90; N 7,57;

gef.: C 67,21; H 10,98; N 7,46.

c) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-bis(octadecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

2,0 g (2,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13b) werden in 100 ml Wasser/Ethanol/Chloroform (2 : 1 : 1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80 °C portionsweise mit 0,40 g (1,11 mmol) Gadoliniumoxid versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem

Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 200 ml eines Wasser/n-Butanol-Gemisches (1 : 1) versetzt. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem Abtrennen der Butanolphase wird die verbleibende wäßrige Phase vollständig mit n-Butanol extrahiert. Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

5

Ausbeute: 1,96 g (82,4% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes
Wassergehalt: 6,16%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 55,94; H 8,64; Gd 14,65; N 5,22; Na 2,14;

10

gef.: C 55,90; H 8,59; Gd 14,62; N 5,18; Na 2,11.

d) Eisenkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-bis(octadecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

15

1,0 g (1,11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13b) werden in 75 ml Wasser/Ethanol/Chloroform (2 : 1 : 1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C portionsweise mit 0,39 g (1,11 mmol) Eisen-III-acetylacetonat versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 150 ml eines Wasser/n-Butanol-Gemisches (1 : 1) versetzt. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem Abtrennen der Butanolphase wird die verbleibende wäßrige Phase vollständig mit n-Butanol extrahiert. Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

20

Ausbeute: 0,87 g (81,0% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes

25

Wassergehalt: 5,93%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 61,78; H 9,54; N 5,76; Fe 5,74; Na 2,36;

gef.: C 61,82; H 9,57; N 5,81; Fe 5,76; Na 2,41.

30

e) Dysprosiumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-bis(octadecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

1,25 g (1,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13b) werden in 75 ml Wasser/Ethanol/ Chloroform (2 : 1 : 1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C portionsweise mit 0,26 g (0,69 mmol) Dysprosiumoxid versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 150 ml eines Wasser/n-Butanol-Gemisches (1:1) versetzt. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem Abtrennen der Butanolphase wird die verbleibende wäßrige Phase vollständig mit n-Butanol extrahiert. Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

35

40

Ausbeute: 1,34 g (89,6% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes

Wassergehalt: 5,85%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

45

ber.: C 55,67; H 8,60; Dy 15,06; N 5,19; Na 2,13;

gef.: C 55,61; H 8,76; Dy 15,02; N 5,16; Na 2,10.

f) Mangankomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-bis(octadecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natriumsalz

50

2,0 g (2,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13b) werden in 150 ml Wasser/Ethanol/ Chloroform (2 : 1 : 1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C portionsweise mit 0,25 g (2,22 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 200 ml eines Wasser/n-Butanol-Gemisches (1 : 1) versetzt. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem Abtrennen der Butanolphase wird die verbleibende wäßrige Phase vollständig mit n-Butanol extrahiert. Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

55

Ausbeute: 1,86 g (84,2% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes

60

Wassergehalt: 5,79%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 60,40; H 9,33; Mn 5,53; N 5,64; Na 4,62;

gef.: C 60,33; H 9,29; Mn 5,51; N 5,60; Na 4,59.

65

Beispiel 14

a) Bis(octadecyl)-aminoessigsäure

30 g (57,47 mmol) Bisoctadecylamin und 8,38 g (60,3 mmol) Bromessigsäure werden in einer Mischung aus 150 ml Toluol/10 ml Dioxan gelöst und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Man gibt 200 ml 5%ige aqu. Ammoniak-Lösung zu und rührt 10 Minuten. Man trennt die organische Phase ab, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1).

Ausbeute: 20,33 g (61% d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 78,69; H 13,38; N 2,41;

gef.: C 78,80; H 13,50; N 2,34.

b) 1-[Bis(octadecyl)amino]-2-oxo-3-aza-13-aminotridecan

10 g (17,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a) und 2,18 g (18,96 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst. Man kühlt auf 0°C und setzt 3,91 g (18,96 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird 1 Stunde bei 0°C gerührt, dann 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und tropft das Filtrat innerhalb 30 Minuten zu einer Lösung aus 9,80 g (56,88 mmol) Diaminodecan und 5,76 g (56,88 mmol) Triethylamin in 200 ml Methylenchlorid. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und löst den Rückstand in 200 ml Toluol. Man wäscht die organische Phase 2 mal mit je 100 ml 5%iger aqu. Sodalösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Isopropanol/Triethylamin = 50 : 2 : 1).

Ausbeute: 5,19 g (41% d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 78,51; H 13,59; N 5,72;

gef.: C 78,61; H 13,681 N 5,60

c)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-[11-aza-13-bis(octadecyl)amino-12-oxotridecyl]aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (8,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11 b) werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und 1,44 g (8,9 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol zugegeben. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und eine Lösung aus 5,94 g (8,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b) und 0,82 g (8,09 mmol) Triethylamin, gelöst in 50 ml Methylenchlorid innerhalb 30 Minuten zugetropft. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 150 ml Toluol auf und extrahiert 2 mal mit je 100 ml 5%iger aqu. Sodalösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Aceton = 20 : 10 : 1).

Ausbeute: 8,42 g (78% d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 70,22; H 11,48; N 6,30;

gef.: C 70,31; H 11,59; N 6,17.

d)

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[11-aza-13-bis(octadecyl)amino-12-oxotridecyl]aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

5 g (3,75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14c) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol/33%ige aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 5 : 0,5). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in einer Mischung aus 80 ml Ethanol/20 ml Wasser/30 ml Chloroform gelöst. Man gibt 15 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 30 Minuten. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 3,05 g (71% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes

Wassergehalt: 3,1%

Elementaranalyse:

ber.: C 67,11; H 10,90; N 7,57;

gef.: C 67,21; H 10,98; N 7,46.

e) Gadoliniumkomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[11-aza-13-bis(octadecyl)amino-12-oxo-tridecyl]aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

2,5 g (2,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14d) werden in 150 ml Wasser/Ethanol/Chloroform (2 : 1 : 1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C portionsweise mit 0,40 g (1,12 mmol) Gadoliniumoxid versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 250 ml eines Wasser/n-Butanol-Gemisches (1 : 1) versetzt. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem Abtrennen der Butanolphase wird die verbleibende wäßrige Phase vollständig mit n-Butanol extrahiert. Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Ausbeute: 2,67 g (92,4% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes
Wassergehalt: 6,31%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 57,91; H 9,09; Gd 12,23; N 6,54; Na 1,79;

gef.: C 57,87; H 9,02; Gd 12,20; N 6,52; Na 1,77.

f) Mangankomplex von

3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[11-aza-13-bis(octadecyl)amino-12-oxo-tridecyl]aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natriumsalz

1,5 g (1,35 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14d) werden in 100 ml Wasser/Ethanol/ Chloroform (2 : 1 : 1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C portionsweise mit 0,15 g (1,35 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 150 ml eines Wasser/n-Butanol-Gemisches (1 : 1) versetzt. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem Abtrennen der Butanolphase wird die verbleibende wäßrige Phase vollständig mit n-Butanol extrahiert. Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Ausbeute: 1,38 g (85,1% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes
Wassergehalt: 7,02%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 61,72; H 9,69; N 6,97; Mn 4,55; Na 3,81;

gef.: C 61,68; H 9,67; N 6,94; Mn 4,50; Na 3,78.

Beispiel 15

a)

3,9-Bis(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-[3-aza-4-oxo-heneicosyl]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert-butylester

5 g (7,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11c) und 2,30 g (22,73 mmol) Triethylamin werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Bei 0°C wird eine Lösung aus 2,53 g (8,34 mmol) Octadecansäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid innerhalb 20 Minuten zugetropft. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird mit 50 ml 5 %iger aqu. Salzlösung extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Isopropanol = 20 : 10 : 1). Ausbeute: 6,39 g (91% d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 64,83; H 10,34; N 7,56;

gef.: C 64,73; H 10,40; N 7,48.

b) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[3-aza-4-oxo-heneicosyl]-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

5 g (5,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/ Ethanol/33%ige aqu. Ammoniak-Lösung 20, : 5 : 0,5). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in einer Mischung aus 80 ml Ethanol/20 ml Wasser/30 ml Chloroform gelöst. Man gibt 15 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 30 Minuten. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Ausbeute: 2,51 g (64% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes
Wassergehalt: 3,5%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 58,18; H 9,05; N 9,98;

gef.: C 58,03; H 9,14; N 9,89.

c) Gadoliniumkomplex von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[3-aza-4-oxo-heneicosyl]aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

2,0 g (2,85 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b) werden in 150 ml Wasser/Ethanol/ Chloroform (2 : 1 : 1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C portionsweise mit 0,51 g (1,42 mmol) Gadoliniumoxid versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 250 ml eines Wasser/n-Butanol-Gemisches (1 : 1) versetzt. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem Abtrennen der Butanolphase wird die verbleibende wäßrige Phase vollständig mit n-Butanol extrahiert. Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 2,06 g (82,6% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes
Wassergehalt: 7,66%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 46,51; H 6,77; Gd 17,91; N 7,98; Na 2,62;

gef.: C 46,48; H 6,73; Gd 17,88; N 7,95; Na 2,59.

d) Mangankomplex von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[3-aza-4-oxo-heneicosyl]aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natriumsalz

1,5 g (2,13 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b) werden in 100 ml Wasser/Ethanol/ Chloroform (2 : 1 : 1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C portionsweise mit 0,24 g (2,13 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 200 ml eines Wasser/n-Butanol-Gemisches (1 : 1) versetzt. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem Abtrennen der Butanolphase wird die verbleibende wäßrige Phase vollständig mit n-Butanol extrahiert. Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 1,50 g (88,6% d. Th.) eines glasartigen Feststoffes
Wassergehalt: 6,41%

Elementaranalyse:

ber.: C 51,12; H 7,45; Mn 6,88; N 8,77; Na 5,76;

gef.: C 51,08; H 7,40; Mn 6,84; N 8,74; Na 5,73.

Beispiel 16

a)

3,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-6-(10-carboxydecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

5 g (8,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b) und 0,82 g (8,09 mmol) Triethylamin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Bei -10°C tropft man eine Lösung aus 1,10 g (8,09 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 20 ml Methylenchlorid innerhalb 5 Minuten zu und rührt 20 Minuten bei -10°C. Man kühlt die Lösung auf -15°C ab und tropft eine Lösung aus 1,63 g (8,09 mmol) 11-Aminoundecansäure und 2,43 g (24 mmol) Triethylamin in 50 ml Methylenchlorid innerhalb 10 Minuten zu und rührt 30 Minuten bei -15°C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 2 mal mit je 100 ml 10%iger aqu. Ammoniumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1).

Ausbeute: 4,41 g (68% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 61,47; H 9,56; N 6,99;

gef.: C 61,53; H 9,48; N 6,89.

b) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(10-carboxydecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

4 g (4,99 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16a) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25% aqu. Ammoniak-Lösung 20 : 1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 16 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H⁺-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert

vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.
 Ausbeute: 1,95 g (63% d. Th.) eines glasigen Feststoffes
 Wassergehalt: 6,8%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
 ber.: C 52,07; H 7,69; N 9,72;
 gef.: C 52,15; H 7,60; N 9,64.

5

c) Gadoliniumkomplex von
 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(10-carboxydecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natriumsalz

10

2,0 g (3,46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b) werden in 150 ml entionisiertem Wasser suspendiert und bei 80°C portionsweise mit 0,62 g (1,73 mmol) Gadoliniumoxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden bei 80°C wird die nun fast klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration wird das erhaltene Filtrat gefriergetrocknet.
 Ausbeute: 2,33 g (87,2% d. Th.) eines amorphen Pulvers
 Wassergehalt: 8,13%

15

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
 ber.: C 38,75; H 5,07; Gd 20,29; N 7,23; Na 5,93;
 gef.: C 38,72; H 5,01; Gd 20,26; N 7,20; Na 5,89.

20

d) Mangankomplex von
 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(10-carboxydecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-tri-Natriumsalz

25

1,0 g (1,73 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b) werden in 100 ml entionisiertem Wasser suspendiert und bei 80°C portionsweise mit 0,20 g (1,73 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden bei 80°C wird die nun fast klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration wird das erhaltene Filtrat gefriergetrocknet.
 Ausbeute: 1,06 g (88,4% d. Th.) eines amorphen Pulvers
 Wassergehalt: 8,83%

30

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
 ber.: C 43,17; H 5,65; Mn 7,90; N 8,06; Na 9,92;
 gef.: C 43,14; H 5,60; Mn 7,86; N 8,01; Na 9,88.

35

e) Eisenkomplex von
 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(10-carboxydecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-Natriumsalz

1,0 g (1,73 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b) werden in 100 ml entionisiertem Wasser suspendiert und bei 80°C portionsweise mit 0,61 g (1,73 mmol) Eisen-III-acetylacetonat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden bei 80°C wird die nun fast klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, 2 mal mit Methylenchlorid extrahiert und mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration wird das erhaltene Filtrat gefriergetrocknet.
 Ausbeute: 1,04 g (89,2% d. Th.) eines amorphen Pulvers
 Wassergehalt: 8,11%

40

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):
 ber.: C 44,59; H 5,84; Fe 8,29; N 8,32; Na 6,83;
 gef.: C 44,57; H 5,81; Fe 8,27; N 8,30; Na 6,80.

45

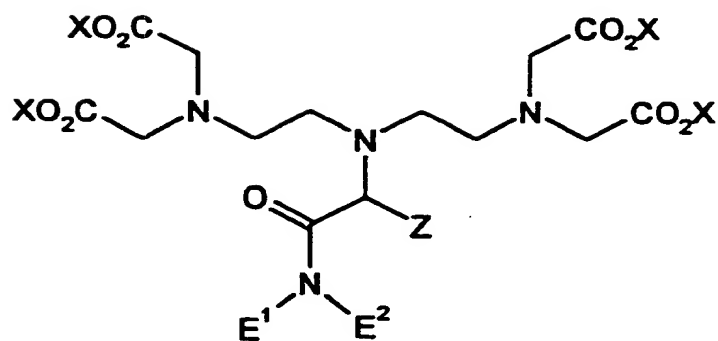
Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

55

60

65



worin

X unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 20—29, 31, 32, 39, 42—44, 49 oder 57—83 steht,

Z, E¹, E² unabhängig voneinander für eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder geradkettige C₁—C₃₀-Alkylkette steht, wobei die Kette oder Teile dieser Kette gegebenenfalls eine zyklische C₅—C₈-Einheit oder eine bicyklische C₁₀—C₁₄-Einheit formen können, die 0 bis 10 Sauerstoff- und/oder 0 bis 2 Schwefelatome und/oder 0 bis 3 Carbonyl-, 0 bis 1 Thiocarbonyl-, 0 bis 2 Imino-, 0 bis 2 Phenyl-, 0 bis 13-Indol-, 0 bis 1 Methyl-imidazol-4-yl und/oder 0 bis 3 N—R³-Gruppen enthält und

durch 0 bis 2 Phenyl-, 0 bis 2 Pyridyl-, 0 bis 5 R²O-, 0 bis 1 HS-, 0 bis 4 R²OOC-, 0 bis 4 R²OOC—C₁—4-Alkyl- und/oder 0 bis 1 R²(H)N-Gruppen substituiert ist, in denen gegebenenfalls vorhandene aromatische Gruppen null- bis fünffach unabhängig voneinander durch Fluoratome, R²O₂C-, R²OOC—C₁—4-Alkyl-, C₁—4-Alkyl-NH-, R²NHOC-, R²CONH-, O₂N-, R²O-, R²-Gruppen substituiert sein können,

R² unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten C₁—C₄-Alkylrest steht und

R³ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C₁—C₃₀-Alkylrest steht und

E¹, E² zusätzlich zu der oben angegebenen Bedeutung für ein Wasserstoffatom stehen können oder

E¹ und E² gemeinsam unter Einbeziehung des Stickstoffatoms für einen fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterozyklus steht, der gegebenenfalls ein bis zwei weitere Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatome und/oder Carbonylgruppen enthält,

wobei die in Z, E¹ und/oder E² gegebenenfalls enthaltene(n) HO- und/oder H₂N- und/oder HS- und/oder HOOC-Gruppe(n) in geschützter Form vorliegen können und worin freie, zur Komplexbildung nicht herangezogene Carbonsäuregruppen auch als Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen und oder organischen Kationen oder als Ester oder Amide vorliegen können.

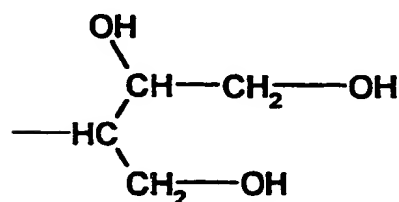
2. Komplex gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Zentralatom ein Element der Ordnungszahlen 21—29, 42, 44, oder 57—83 ist.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß alle der mit X bezeichneten Reste für ein Wasserstoffatom stehen.

4. Komplexe gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Zentralatom ein Radioisotop eines Elementes der Ordnungszahlen 21, 26, 27, 29, 31, 32, 39, 43, 49, 62—64, 66, 70, 75, 77 oder 83 ist.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste E¹ und E² für Wasserstoff oder einen Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, n-Heptyl-, n-Octyl-, n-Nonyl-, n-Decyl-, n-Undecyl-, n-Dodecyl-, n-Tridecyl-, n-Tetradecyl-, n-Pentadecyl-, n-Hexadecyl-, n-Heptadecyl-, n-Octadecyl-, n-Nonadecyl- oder n-Icosylrest steht oder daß E¹ und E² zusammen mit dem verbindenden Stickstoffatom für einen Morpholinrest stehen.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste E¹ und E² für eine 2-Hydroxyethylkette oder für einen Rest der Formel II steht.



7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste E¹ und E² für einen Rest —(CH₂)_p—(G)_q(CH₂)_qCOOH steht, wobei G für Sauerstoff oder Schwefel steht,

p, q unabhängig voneinander für eine Zahl zwischen 1 und 28 stehen,

t für 0 oder 1 steht

wobei $p + t + q \leq 30$ ist und die Säuregruppe auch als Salz einer anorganischen oder organischen Base, als Ester oder als Amid vorliegen kann.

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Reste E^1 und E^2 für einen Rest $-(CH_2)_p-(G)_t(CH_2)_qNH_2$ steht, wobei

G für Sauerstoff oder Schwefel steht,

p, q unabhängig voneinander für eine Zahl zwischen 1 und 28 stehen,

t für 0 oder 1 steht,

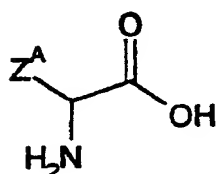
wobei $p + t + q \leq 30$ ist und die Aminogruppe auch als Ammoniumsalz mit einem physiologisch verträglichen Anion einer anorganischen oder organischen Säure vorliegen kann.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z für den Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl-, Butyl-, i-Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, oder cyclo-Hexylrest steht.

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z für einen Phenyl- oder Benzylrest steht, der gegebenenfalls null- bis fünffach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, R^2O_2C -,

4 $R^2OOC-C_1-4Alkyl$ -, $C_1-4Alkyl-NH$ -, R^2NHOC -, R^2CONH -, O_2N -, R^2O -, R^2 -Gruppen substituiert ist, wobei R^2 für ein Wasserstoffatom oder einen verzweigten oder unverzweigten C_1-C_4 -Alkylrest steht.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z identisch ist mit dem Rest Z^A einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure der allgemeinen Formel III



(III)

12. Verbindungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure Alanin, Valin, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Tryptophan, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Arginin, Lysin oder Histidin ist.

13. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach Anspruch 1, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

14. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für die NMR- oder Röntgendiagnostik.

15. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für die Radiodiagnostik oder -therapie.

- Leerseite -